

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

***Ing. Zdeňka Fingrová***

Využití neinvazivních zobrazovacích metod pro přesné hodnocení velikosti srdečních síní  
a predikci fibrotizace jejich stěn u nemocných s fibrilací síní

Using of non-invasive cardiac imaging for precise evaluation of atrium size  
and prediction of atrial wall fibrosis in patients with atrial fibrillation

**Disertační práce**

Školitel: doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

Praha, 2019

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31.7.2019

Ing. Zdeňka Fingrová

Identifikační záznam:

FINGROVÁ, Zdeňka. *Využití neinvazivních zobrazovacích metod pro přesné hodnocení velikosti srdečních síní a predikci fibrotizace jejich stěn u nemocných s fibrilací síní. [Using of non-invasive cardiac imaging for precise evaluation of atrium size and prediction of atrial wall fibrosis in patients with atrial fibrillation]*.

Praha, 2019. 62 stran, 5 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK. Školitel: Havránek, Štěpán.

# Obsah

Abstrakt .....	1
Abstract .....	2
Seznam použitých zkratk.....	3
1 Fibrilace síní. Definice. Epidemiologie. Rizikové faktory vzniku arytmie. ....	4
1.1 Klasifikace fibrilace síní. Význam klasifikace.....	4
1.2 Patofyziologie fibrilace síní ve vztahu ke katetrizační ablaci. ....	6
2 Katetrizační ablace pro fibrilaci síní. Základní přístupy.....	9
3 Úspěšnost katetrizační ablace. Klinické a morfologické prediktory. ....	11
4 Zobrazení levé síně před katetrizační ablací pro fibrilaci síní. ....	13
4.1 2D echokardiografie. Význam pro odhad úspěšnosti katetrizační ablace. ....	13
4.2 Další modalita zobrazení levé síně. Magnetická rezonance a výpočetní tomografie.....	14
4.3 Elektroanatomické mapování a hodnocení morfologie síní. CARTO.....	15
4.4 Přesnost měření velikosti levé síně. ....	17
5 Průkaz fibrózy stěny síní a jeho význam pro predikci úspěšnosti katetrizační ablace .....	19
6 Cíle a výzkumné hypotézy.....	21
7 Metody.....	22
7.1 Soubory pacientů.....	22
7.2 Zobrazovací metody .....	23
7.3 Statistické metody .....	25
8 Souhrn výsledků .....	26
8.1 Hodnocení objemů levých síní neinvazivními metodami. ....	26
8.2 Kvantifikace rozdílnosti velikostí objemů levých síní získaných různými metodami. ....	28
8.3 Využití neinvazivních metod pro predikci přítomnosti proarytmogenního substrátu levé síně před katetrizační ablací a identifikace anatomických prediktorů úspěšnosti katetrizační ablace. ....	32
8.4 Predikce výsledku katetrizační ablace FS dle morfologie levé síně mimo objem síně.....	38
9 Diskuze .....	39
9.1 Hodnocení objemů levých síní neinvazivními metodami. ....	39
9.2 Využití neinvazivních metod pro predikci přítomnosti proarytmogenního substrátu levé síně před katetrizační ablací a identifikace anatomických prediktorů úspěšnosti katetrizační ablace .....	43
10 Závěr a limitace .....	49
11 Použitá literatura.....	52
12 Seznam příloh .....	62

## Abstrakt

Fibrilace síní je nejčastější významnou poruchou srdečního rytmu. Fibrilace síní je arytmií, která má řadu příčin a nabývá různých klinických forem. Vzhledem k heterogenitě fibrilace síní je nutné individualizovat optimální léčebnou strategii, tedy konzervativní farmakologickou léčbu nebo invazivní katetrizační ablaci. Při nesprávné indikaci katetrizační ablace fibrilace síní je šance na úspěch výkonu malá, navíc je výkon spojen s potenciálními riziky a nemalými finanční náklady.

Výše úspěšnosti katetrizační ablace FS závisí na mnoha klinických parametrech, mezi které patří rozměr a objem levé síně a přítomnost patologické tkáně v myokardu síní. K zobrazení těchto parametrů je v praxi využívána zejména echokardiografie (myšlena 2D-echokardiografie), a to pro jednoduchost, neinvazivitu, cenu a absenci ionizujícího záření. Dalšími využívanými metodami jsou srdeční CT, srdeční magnetická rezonance a metody 3-D echokardiografie nebo 3-D angiografie.

Výsledky předkládaných studií ukazují, že u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, kteří jsou indikováni ke katetrizační ablaci, existují dramatické rozdíly v získaných objemech mezi rutinními echokardiografickými metodami a mezi echokardiografií a volumetrií při CT vyšetření či při elektroanatomickém mapování. Předkládané práce dále ukazují, že měřené objemy levé síně mohou být závislé na změně jejího tvaru při strukturální remodelaci síně nebo mohou být závislé i na klinických ukazatelích, jako je přítomnost srdečního rytmu.

Neinvazivně hodnocené parametry velikosti a morfologie síní mají svůj potenciál v predikci fibrotizace stěn v síních. Znalost velikosti možné chyby odhadu úspěšnosti léčby a faktorů, které tuto chybu ovlivňují, umožní kritickou interpretaci výsledků neinvazivních diagnostických metod v rutinní klinické praxi.

**Klíčová slova:** Fibrilace síní, katetrizační ablace, levá síň, proarytmogenní substrát, echokardiografie, CT angiografie, elektroanatomické mapování.

## **Abstract**

Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia worldwide and remains one of the major causes of morbidity and mortality. Atrial fibrillation is an arrhythmia that has a various etiology and takes number of clinical forms. Due to the heterogeneity of atrial fibrillation, it is necessary to individualize the optimal treatment strategy, ie conservative pharmacological therapy or interventional therapy as catheter ablation. Incorrect indication of catheter ablation of atrial fibrillation leads to low success rate of the procedure and increases the risk of the procedure.

The success rate of catheter ablation of atrial fibrillation depends on many clinical parameters, including the size and volume of the left atrium and the presence of pathological tissue in the atrial myocardium. In everyday practice, echocardiography (2D-echocardiography) is the most dominant method in estimation of the left atrial parameters, for it's simplicity, non-invasiveness, financial costs and the absence of ionizing radiation. Different methods for assesment of left atrial parameters are cardiac CT, cardiac magnetic resonance imaging and methods of 3-D echocardiography or 3-D angiography.

The results of the present studies show that in patients with non-valvular atrial fibrillation who are indicated for catheter ablation, there are dramatic differences in acquired volumes between routine echocardiographic methods and between echocardiography and volumetry for CT examination or electroanatomical mapping. Furthermore, the present work shows that the measured atrial volumes of the atrium may be dependent on the change in its shape during structural remodeling of the atrium, or may also be dependent on clinical indicators such as the presence of sinus rhythm.

Non-invasively evaluated atrial size and morphology parameters have their potential in predicting atrial wall fibrotization. Knowing the magnitude of the possible error of estimation of treatment success and the factors affecting it will allow a critical interpretation of the results of non-invasive diagnostic methods in routine clinical practice.

**Keywords:** Atrial fibrillation, Catheter ablation, Left atrium, Arrhythmogenic substrate, Echocardiography, CT angiography, Electroanatomical mapping.

## Seznam použitých zkratk

A2C – apikální dvoudutinová projekce  
A4C – apikální čtyřdutinová projekce  
AFL – flutter síní I. typu  
CT – výpočetní tomografie  
FS – fibrilace síní  
HR – hazard ratio  
IQR – mezikvartilový rozptyl  
IS – index sphericity  
LA – levá síň  
LA<sub>long</sub> – podélný rozměr levé síně  
LA<sub>short</sub> – příčný rozměr levé síně  
LA<sub>kranio-kaudální</sub> – kranio-kaudální rozměr levé síně na CT  
LA<sub>antero-posteriorní</sub> – antero-posteriorní rozměr levé síně na CT  
LA<sub>transverzální</sub> – transverzální rozměr levé síně na CT  
LAD – předozadní rozměr levé síně hodnocený v parasternální projekci na dlouhou osu  
LAV – objem levé síně  
LAV<sub>CARTO</sub> – objem síně hodnocený systémem CARTO  
LAV<sub>CT</sub> – objem síně hodnocený dle CT angiografie  
LAV<sub>DISC</sub> – objem síně hodnocený diskovou metodou (echokardiografie)  
LAV<sub>ELLIPSOID</sub> – objem síně hodnocený rovnicí rotačního elipsoidu při echokardiografii  
LAV<sub>PLANIMETRY</sub> – objem síně hodnocený planimetrickými metodami  
M – mužské pohlaví  
MRI – magnetická rezonance  
NS – nesignifikantní  
PAMP – střední tlak v arteria pulmonalis  
PH – plicní hypertenze  
PLAX – parasternální projekce na dlouhou osu  
RA – pravá síň  
RA A4C – rozměr pravé síně v dlouhém rozměru v apikální čtyřdutinové projekci  
RV – pravá komora  
RV A4C – příčný rozměr pravé komory v apikální čtyřdutinové projekci  
SD – směrodatná odchylka  
SR – sinusový rytmus  
ST – síňová tachykardie  
TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního anulu  
Ž – ženské pohlaví  
6MWT – test šestiminutové chůze

# **1 Fibrilace síní. Definice. Epidemiologie. Rizikové faktory vzniku arytmie.**

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalá porucha srdečního rytmu. FS se vyskytuje u 1-2 % obecné populace. Prevalence FS vzrůstá s věkem od hodnoty pod 0,5 % ve věkové skupině 40-50 let až po 5-15 % u 80letých pacientů<sup>1, 2</sup>. Prevalence FS stoupá v populaci a dle odhadů nejspíše dosáhne dvojnásobku v příštích padesáti letech<sup>1</sup>. Ačkoliv byl věk ve všech významných populačních studiích nejzávažnějším faktorem stoupající prevalence arytmie, jsou příčiny nárůstu FS multifaktoriální a nelze je vysvětlit jen pouhým stárnutím populace<sup>3</sup>. Mezi identifikované rizikové faktory rozvoje FS patří arteriální hypertenze, symptomatické srdeční selhání, chlopenní vady, kardiomyopatie, vrozené vývojové vady (především defekty septa síní), ischemická choroba srdeční, tyreopatie, obezita, diabetes mellitus, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, spánková apnoe, užívání alkoholu a chronická renální insuficience<sup>4, 5</sup>.

Přesné stanovení incidence a prevalence FS je problematické. Přibližně polovina epizod arytmie je zcela asymptomatických<sup>6</sup> a jsou předmětem náhodné diagnostiky. Přitom i asymptomatická porucha rytmu je asociována s riziky komplikací FS. Výskyt FS je asociován se zvýšeným rizikem úmrtí, tromboembolických komplikací, srdečního selhání, nutností častější hospitalizace, rozvojem kognitivního deficitu, poklesem výkonnosti a snížením kvality života<sup>7-12</sup>.

Z výše uvedeného vyplývá i značná ekonomická zátěž vyžádaná jak léčbou vlastní arytmie, tak léčbou jejích komplikací.

## **1.1 Klasifikace fibrilace síní. Význam klasifikace.**

Dle současných Evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu FS<sup>13</sup> je arytmie na základě setrvalosti, délce trvání a tendence ke spontánní terminaci roztržena do pěti základních typů:



- První dokumentovaná FS – každý nemocný, u kterého byla arytmie zachycena poprvé bez ohledu na symptomatičnost, délku trvání a způsob ukončení. Typ FS nelze odhadnout.
- Paroxysmální FS – spontánně terminující, obvykle do 48 hodin, vždy však do 7 dní
- Perzistentní FS – epizoda delší než 7 dní, vyžaduje terminaci kardioverzí (farmakologická, elektrická)
- Dlouhodobě perzistentní FS – arytmie trvající  $\geq 1$  rok, ale je stále volena strategie léčby vedoucí k nastolení a udržení sinusového rytmu (SR)
- Permanentní FS – arytmie akceptována jako základní rytmus

Tato uvedená klasifikace je stále platná a užívaná v klinické praxi pro stanovení optimální strategie léčby a odhadu úspěšnosti léčby. Tyto podtypy korespondují do určité míry i s progresí onemocnění a patofyziologickými mechanismy, které se na přítomnosti arytmie podílí. Uvedená klasifikace však nehovoří o etiologii FS. Proto byla vytvořena a v již zmíněných doporučeních Evropské kardiologické společnosti rovněž prezentována etiologická klasifikace. Etiologická klasifikace je rovněž důležitá pro stanovení správného terapeutického postupu a odhadu prognózy terapie FS.

Etiologická klasifikace<sup>13</sup>:

- Sekundární při jiném srdečním onemocnění: arytmie je komplikací srdečního selhání se zachovalou či porušenou systolickou funkcí levé komory, dlouhodobé arteriální hypertenze. V této skupině je přítomnost FS často považována jako prediktor horší prognózy základního onemocnění.

- Fokální FS. Nemocní s častými krátkými epizodami paroxysmů FS. Typicky se vyskytuje v mladším věku a bývá vysoce symptomatická.
- Polygenní FS. Bývá v souvislosti s přítomností variant genů, které jsou asociovány s časným nástupem FS.
- Pooperační FS. Primomanifestace FS přicházející po závažném chirurgickém výkonu (nejčastěji kardiochirurgickém) u pacientů v SR před operací.
- FS u nemocných s vadou mitrální chlopně / protézou v mitrální pozici.
- FS u sportovců. Nejčastěji paroxyzmální FS. Výskyt asociován s vysokou sportovní zátěží.
- FS monogenní. FS u osob s vrozenými kardiomyopatiemi a poruchami iontových kanálů na podkladě monogenní dědičnosti.

## **1.2 Patofyziologie fibrilace síní ve vztahu ke katetrizační ablaci.**

Na vzniku a udržení FS se nezbytně podílejí jednak mechanismy arytmii spouštějící a jednak mechanismy arytmii udržující. Tyto mechanismy nelze zcela oddělit. Jejich podíl je však rozdílný dle fáze onemocnění (paroxyzmální a perzistentní arytmie) a dle etiologie FS (např. rozdíl sekundární FS a fokální FS).

Konkrétními formami elektrofyzilogických mechanismů vedoucích k rozvoji a udržení FS jsou fokální aktivita a mnohočetná reentry. Fokální mechanismus se uplatňuje zejména v časných stádiích arytmie, u nemocných s paroxyzmální FS<sup>14</sup>. Na buněčné úrovni může být podkladem fokálního mechanismu jak spouštěná aktivita, tak lokalizovaný reentry mechanismus<sup>13</sup>. Díky krátké refrakterní periodě a rychle se měnící orientaci myocytárních vláken jsou plicní žíly strukturou se silným potenciálem pro vznik fokální aktivity. Fokální ložiska ektopické elektrické aktivity se mohou vyskytovat i v méně častých lokalitách: vena

cava superior, ligamentum Marshali, crista terminalis, koronární sinus. Ektopická ložiska mohou být vícečetná<sup>13</sup>.

U mnohočetné reentry předpokládáme, že FS je udržovaná nepřetržitým a chaotickým vedením více nezávislých aktivačních vln skrze svalovinu síní v náhodném směru. Aktivační vlny spolu vzájemně interagují, resp. kolidují, blokují se, vzájemně fúzují, ale i štěpí – dávají vzniku dalším okruhům. Dokud se množství šířících se vln nedostane pod kritickou úroveň, FS přetrvává. Udržení fibrilace je dále závislé i na minimální svalové masě síňové tkáně. Mechanismus mnohočetné reentry pak předpokládáme spíše u perzistentnějších forem FS<sup>13</sup>.

Tyto elektrofyziologické mechanismy FS se odehrávají v prostředí srdečních síní, které umožňují svými strukturálními a funkčními vlastnostmi uplatnění jednotlivých jevů. Mezi faktory strukturální patří již zmíněná morfologie ústí plicních žil, ale i rozvoj jakéhokoliv strukturální přestavby (remodelace) síně vlivem jakéhokoliv patologického procesu. Na mikroskopické úrovni je síňová remodelace charakterizována proliferací a diferenciací fibroblastů a zmnožením vazivové tkáně. Tato strukturální přestavba je dále následována i elektrofyziologickými změnami tkáně, tedy elektrickou disociací mezi tkáňovými snopci a lokální heterogenitou vedení. Následný elektroanatomický substrát dovoluje vznik a udržení mnohočetných mikroreentrantních okruhů a stabilizuje arytmií. Strukturální remodelace je obvykle provázena zvětšením síně a změnou tvaru síně<sup>13</sup>. Tento fakt dokreslují i data z Framinghamské studie, kde relativní riziko vzniku FS bylo 39 % za každých 5 mm rozměru levé síně (LA)<sup>11,15</sup>. Mimo rozvoje fibrotizace stěny síní jsou pravidelně přítomny i zánětlivé změny.

Vznik FS, ať je vstupní mechanismus jakýkoliv, je dále následován druhotnými změnami elektrofyziologických vlastností (elektrická remodelace), pokračující strukturální remodelací a změnou mechanické funkce síní<sup>16</sup>. Při FS v průběhu dní dochází ke zkrácení efektivní refrakterní periody síňové svaloviny<sup>17</sup>. Dále bylo prokázáno, že v myokardu síní v přítomnosti FS je přítomna heterogenita v délce trvání akčního potenciálu jednotlivých

regionů, která významným způsobem přispívá ke vzniku a udržení FS<sup>18</sup>. Tato elektrická remodelace pak přispívá ke stabilizaci FS nebo na přechodu častých paroxysmů FS do perzistentní formy, tedy progresi arytmie. Koncept „FS plodí FS“ odráží i klinickou zkušenost, že čím déle arytmie trvá, tím nižší šance na příznivý efekt FS lze očekávat. Jednotlivé procesy se u konkrétního jedince budou podílet na genezi perzistentní FS různou měrou. Progrese arytmie je patrná i u pacientů bez zjevného strukturálního onemocnění síní. Stejně jako lze pozorovat různý rozsah strukturální remodelace u nemocných s paroxysmální FS<sup>19</sup>. Normalizace elektrofyzilogických vlastností a kontraktilní funkce síní přichází obvykle až za několik dní po obnovení SR<sup>13</sup>.

Elektrofyzilogické a strukturální změny podílející se na patogenezi a progresi FS se vyskytují také v rámci normálního procesu stárnutí a jistě se podílí na častějším výskytu arytmie u starší populace<sup>13</sup>.

Zejména u nemocných s časným nástupem arytmie nelze vyloučit familiární komponentu patogeneze arytmie, tak jak tento fakt respektuje i etiologická klasifikace FS. Byla identifikována řada geneticky podmíněných jednotek či syndromů, u kterých lze očekávat výskyt FS: syndromy dlouhého a krátkého QT, Brugada syndrom, hypertrofická kardiomyopatie, hypertrofie asociovaná s mutací v PRKAG genu, v genech kódujících atriální natriuretické peptidy<sup>20</sup>.

## 2 Katetrizační ablace pro fibrilaci síní. Základní přístupy.

Katetrizační ablace FS je nefarmakologická metoda léčby. Cílem katetrizační ablace je eliminace FS modifikací patofyziologických mechanismů vzniku arytmií. Zásadním okamžikem pro rozvoj katetrizační ablace byl objev, že eliminace fokální aktivity v oblastech plicních žil je klíčová pro léčbu paroxysmální FS<sup>14, 21</sup>. Dalším důležitým krokem k rozšíření katetrizační ablace FS byl technologický pokrok, zejména vývoj trojrozměrných mapovacích systémů usnadňujících elektroanatomické mapování.

Počáteční úsilí katetrizační ablace FS bylo cíleno na mapování a eliminaci jen fokálních zdrojů. Tento přístup byl limitován faktem, že fokální zdroje se nemusí nutně při výkonu manifestovat. Navíc přímá eliminace ložisek FS může být provázena rizikem komplikací, zejména rozvojem stenózy ablované žíly. Následně tedy byla vyvinuta technika izolace plicních žil<sup>22</sup>. Elektrická izolace všech plicních žil byla stanovena jako základní postup při katetrizační ablací paroxysmální FS<sup>22-24</sup>.

Strategie výkonu u perzistentních forem FS je stále předmětem vývoje a doposud nebyla stanovena podoba nejúčinnější strategie. Jelikož se v patofyziologii FS při strukturálně a elektricky remodelované síní neuplatňuje jen spouštěná aktivita z plicních žil. Nemocní s perzistentní FS mívají zpravidla dilatovanou levou i pravou síň. Při mapování jsou rovněž častěji nalézány oblasti elektricky nízkovoltážních signálů, které mohou být projevem vazivové přestavby nebo odpovídají přítomnosti ložisek amyloidu<sup>25</sup>. Různé přístupy v terapii perzistentní FS kopírovaly fakt, že perzistentní FS je udržována ektopickými fokusy, či lokalizovanou reentry aktivitou vycházející z jiných míst mimo plicní žíly. Tyto zdroje mohou být lokalizovány prakticky kdekoli ve volné stěně síní, ale častěji se nalézají v koronárním sinu, Marshallově žíle nebo v interatriálním septu<sup>26-28</sup>. Ablací strategie u perzistentní FS ve většině center představuje izolaci plicních žil, která je dle individuálního rozhodnutí posílena o další kroky: lineární léze v LA a elektrogramy řízená ablace. Oba přístupy bývají většinou doplněné o ablací v koronárním sinu<sup>28-32</sup>. Cílem lineárních lézí je vytvoření kompletního bloku vedení

přes ablované místo. Typickými místy je strop LA a mitrální istmus (úsek mezi mitrálním anulem a levou dolní plicní žilou). Linie mají za úkol zabránit vzniku makroreentrantních tachykardií závislých buď na vedení stropem či obíhající mitrální anulus. Tyto léze mohou mít i alternativy, kdy je vytvářena ablační linie na přední stěně od mitrálního anulu k levé horní plicní žíle, či do kompletní stropní linie. Elektrogramy řízená ablace znamená aplikaci energie do oblastí, které se zdají být významné pro vznik a udržení FS (lokalizované zdroje).

### 3 Úspěšnost katetrizační ablace. Klinické a morfologické prediktory.

Evidence o úspěšnosti katetrizační ablace FS je podpořena několika většími randomizovanými studiemi či metaanalýzami<sup>33-41</sup>. Dostupná data ukazují, že úspěšnost katetrizační ablace po prvním výkonu bez nutnosti podávání antiarytmické terapie dosahuje v průměru 57 %. Opakováním výkonu a potažmo přidáním antiarytmik se zvýší úspěšnost na 80 %<sup>41</sup>. Hodnocení úspěšnosti terapie FS je však problematické. Z výsledků provedených studií není velice často zjevné, jaké procento nemocných bylo úspěšně léčeno prvním výkonem a jaká část nemocných nadále užívá antiarytmickou medikaci. Navíc studie dávají nejednoznačnou odpověď na úspěšnost léčby nemocných, u kterých byla katetrizační ablace provedena jako léčba první volby.

Pro účely většiny studií byla recidiva FS hodnocena jako přítomnost jakékoli arytmie delší než 30 s. V klinické praxi jsou však takové recidivy často minimálně symptomatické a obtíže nemocných jsou při nich zcela nesrovnatelné se stavem před katetrizační ablací. Proto klinická úspěšnost katetrizační ablace je podstatně vyšší než úspěšnost v klinických studiích. Důležitým poznatkem je, že absence symptomů nezaručuje absenci arytmie. S intenzivnější monitorací nemocných přichází více záchytů recidiv arytmie. Z klinického pohledu je pak ale důležitý poznatek, že katetrizační ablace, byť zcela neeliminuje přítomnost fibrilace síní, vede ke zlepšení kvality života<sup>13, 42</sup>.

Z patofyziologické povahy perzistentní FS je jednoznačně jasné, že pacienti s tímto typem FS mají nižší šanci na udržení SR a je častěji nutné provést další ablační výkony. Z klinických zkušeností nejen našeho pracoviště vyplývá, že nemocní vracející se k opakováním výkonům pro perzistentní FS mají s narůstajícím počtem předchozích ablací přítomnu daleko častěji jako klinickou arytmií ST. Výhodou přítomnosti ST, tedy již organizovaného rytmu, je možnost cíleného mapování a cílené katetrizační ablace s velice obstojným procentem úspěšnosti<sup>31, 43</sup>. Po opakování výkonů jsou však výsledky

katetrizační ablace pro perzistentní FS relativně uspokojivé s ohledem na patofyziologický mechanismus arytmie<sup>29, 43</sup>.

Mezi parametry, které jsou schopny predikovat úspěšnost katetrizačního výkonu, patří velikost LA. Předozadní rozměr LA (LAD) v parasternální projekci na dlouhou osu (PLAX) >45 mm je nezávislý faktor rekurence FS po katetrizační ablaci<sup>44, 45</sup>. Indexovaný objem LA (LAV) stanovený pomocí 2D ECHO <34 ml/m<sup>2</sup> predikuje absenci rekurence FS po katetrizační ablaci<sup>46</sup>. Výpočetní tomografií (CT) hodnocený LAV <145 ml předpovídá vyšší šanci na úspěch katetrizační ablace<sup>47</sup>. Velikost LA predikuje i rekurenci arytmie po vícečetné proceduře, kdy pozitivní změna velikosti LA mezi první a opakovanou katetrizační ablací předpovídá úspěšnost opakované procedury<sup>48</sup> na podkladě dosažení reverzní remodelace LA<sup>49</sup>.

Jako významné klinické prediktory výsledku izolace plicních žil byla identifikována arteriální hypertenze<sup>44</sup>, pokročilost substrátu, zkušenosti operátora, zkušenosti centra, věk nemocného, dle některých dat přítomnost diabetu mellitu či renální insuficience<sup>50, 51</sup>. V nedávné metaanalýze, jako další prediktory rekurence, byly identifikovány: valvulární FS, přítomnost strukturálního srdečního onemocnění, dyslipidémie, obezita<sup>52, 53</sup>.

Význam dalších morfologických parametrů LA na výsledek katetrizační ablace pro FS nebyl definitivně stanoven. Nedávno byl identifikován index sfericity, který popisuje tvar LA, jako slibný parametr schopný identifikovat pacienty s méně pokročilým postižením LA<sup>54, 55</sup>. Index sfericity hovoří o tom, nakolik je přítomna kulovitá remodelace LA. Čím více se výsledek blíží hodnotě 1, tím více je LA kulovitě změněna.



## 4 Zobrazení levé síně před katetrizační ablací pro fibrilaci síní.

K zobrazení morfologie a funkce LA je v praxi využívána zejména echokardiografie (myšlena 2D-echokardiografie), a to pro jednoduchost, neinvazivitu, cenu a absenci ionizujícího záření<sup>56</sup>. Dalšími využívanými metodami jsou srdeční CT, srdeční magnetická rezonance (MRI) a metody 3-D echokardiografie nebo 3-D angiografie.

V rutinní praxi se hodnocení morfologie LA omezuje na hodnocení velikosti LA. Velikost LA je při standardní 2D-echokardiografii hodnocena pomocí rozměrů síně, nebo metodami vypočítávajícími objem dutiny. Tyto metody vycházejí z rozměrů a planimetrických hodnocení LA v jedné či více rovinách<sup>56,57</sup>. U metod, které jsou schopny přímého 3D zobrazení, je využíváno přímé volumetrie dutiny.

### 4.1 2D echokardiografie. Význam pro odhad úspěšnosti katetrizační ablace.

Nejjednoduššími 2D echokardiografickými parametry popisujícími velikost LA jsou měření jednorozměrných velikostí síně. Nejčastěji citovaným, analyzovaným a klinicky užívaným parametrem je prostý předozadní rozměr LAD hodnocený v M-mode získaný z parasternální projekce na dlouhou osu. Ačkoliv je LAD nepřesným parametrem zatíženým řadou limitací, byl historicky testován jako prediktor rizika různých kardiovaskulárních onemocnění<sup>58</sup>, včetně rizika rozvoje FS<sup>15</sup> a úspěšnosti její terapie: elektrické kardioverze<sup>59</sup> nebo výsledku katetrizační ablace<sup>45</sup>. Další možností měření rozměrů LA je stanovení velikosti podélného ( $LA_{long}$ ) a příčného ( $LA_{short}$ ) rozměru LA v apikální čtyřdutinové (A4C) nebo dvoudutinové (A2C) projekci.

Jelikož hodnocení jednoduchých rozměrů LA má svoje limity, byly zavedeny metody hodnotící i objem dutiny – LAV<sup>56-59</sup>. Nejjednodušší a pochopitelně i nejméně přesnou je výpočet pomocí „cube formula“, který předpokládá, že LA je koule s průměrem odpovídajícím LAD. Jinou možností je hodnocení objemu LA pomocí modelu rotačního elipsoidu, kdy výpočet je veden pomocí vzorce pro objem elipsy, do kterého vstupují rozměry  $LA_{long}$ ,  $LA_{short}$

získaný ze dvou kolmých projekcí (A4C a A2C). Alternativními vstupy do rovnice mohou být LAD a příčný rozměr LS hodnocený v parasternální projekci na krátkou osu. Nicméně se v literatuře můžeme setkat s neortogonálními rozměry jako vstupy do rovnice objemu elipsy ( $LA_{long}$ ,  $LA_{short}$ , LAD)<sup>60, 61</sup>. Metody, které využívají planimetrického hodnocení LA k výpočtu objemu, jsou rovnice plocha-délka (area-length) a metoda výpočtu objemu LA dle Simpsona. Area-length metoda ve své dvouplanární variantě jako měřené vstupy požaduje  $LA_{long}$  a planimetricky stanovený obsah LA v A4C a A2C. Area-length metoda má i variantu, kdy k výpočtu je využit pouze jeden planimetrický obsah, obvykle v A4C. Výpočet využívající pouze jeden planimetrický parametr je logicky obvykle považován za méně přesný. Stanovení objemu LA pomocí metody sumace disků získává definitivní hodnotu součtem posloupnosti objemů separátních disků, jejichž objem je počítán jako objem válce. Analogicky k metodě area-length vyžaduje disková metoda provedení planimetrie LA, a to ve dvou projekcích A4C a A2C či alespoň v jedné projekci, obvykle v A4C. Jako u předchozí metody, hodnocení objemu z jedné projekce může být zavádějící, zejména v případech, kdy průřezová plocha LA ve dvou kolmých rovinách je zásadně odlišná.

#### **4.2 Další modality zobrazení levé síně. Magnetická rezonance a výpočetní tomografie.**

Srdeční MRI je metoda, která nemusí využívat geometrického zjednodušení tvaru LA k přesnému hodnocení rozměrů, objemů a tvaru. Obecně je považována za zlatý standard pro stanovení skutečné anatomie a objemu LA. K hodnocení anatomických poměrů LA jsou aplikována SSFP (Steady state free precession) technika. SSFP sekvence jsou charakteristické vynikajícím zobrazením rozhraní endokardu a krevní náplně s dostatečnou rozlišovací schopností, která umožňuje dostatečnou delineaci endokardu<sup>62-64</sup>.

Morfologii LA je možné rovněž hodnotit i pomocí CT. Současná technologie umožňuje dostatečné prostorové rozlišení a následně přesné stanovení anatomie LA. Ačkoliv moderní

generace přístrojů využívá nižší radiační dávky, je srdeční CT stále provázáno radiační zátěží. Další limitací je nutnost použití iodové kontrastní látky<sup>65</sup>.

Obě metody (MRI i CT) popisují anatomii a velikost plicních žil, zhodnotit anatomické varianty (akcesorní žíly, společná ústí) nebo jasné abnormality (anomální návrat plicní žíly)<sup>66</sup>.  
<sup>67</sup>. CT i MRI rovněž umožňují hodnotit morfologii ouška levé síně. Multiplanární rekonstrukce LA umožňuje přesné měření maximálních a minimálních rozměrů anatomických struktur (např. ústí plicních žil) při využití projekcí, které představují ortogonální řezy síní.

#### **4.3 Elektroanatomické mapování a hodnocení morfologie síní. CARTO.**

Pod pojem elektroanatomické mapování se sdružují technologie, které jsou původně určené pro navigaci elektrofyzilogických výkonů. Tyto systémy dokáží provést 3D rekonstrukci srdečního oddílu. Vyjma schopnosti detekce morfologie srdeční dutiny, mají mapovací systémy schopnost integrovat elektrofyzilogické a morfologické údaje a jsou schopné pomoci odhalit přesný mechanismus vzniku arytmií. V přiložených publikacích byl využíván systém CARTO (Biosense Webster, Inc, Diamond Bar, CA, USA). Druhým nejčastěji rozšířeným systémem, je EnSite Velocity (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA).

Navigační systém CARTO je založen na přítomnosti nízkoenergetického nehomogenního magnetického pole generovaného třemi cívkami umístěnými ve vrcholech trojúhelníkovitého rámu, který je umístěn pod patientským stolem. V hrotu katétru je pak umístěn magnetický senzor, který umožňuje stanovit přesnou polohu hrotu katétru v rámci magnetického pole. Nejnovější verze systému CARTO 3 je dále doplněna o možnost lokalizovat polohu katétrů i na základě měření bioimpedance. Měření bioimpedance jednak zpřesňuje pozici katétrů v 3D prostoru, ale také umožňuje zobrazení i ostatních katétrů, které nejsou vybaveny senzorem. Systém měření bioimpedance využívá šesti nalepovacích elektrod na trupu nemocného. Tyto elektrody měří proud o specifické frekvenci, který vychází z různých

katétrů. Celá 3D elektroanatomická mapa je pak vytvářena pomocí ukládání jednotlivých prostorových bodů.

Systémy pro elektroanatomické mapování mohou být integrovány s obrazem CT nebo MRI. Tato integrace je výhodná pro ověření a zpřesnění elektroanatomické mapy.

Mimo zobrazení anatomických poměrů, umožňuje elektroanatomické mapování pochopení základních mechanismů některých arytmií. Zjednodušeně řečeno, je možné: hodnotit propagaci aktivační fronty od místa vzniku či tzv. „break-through“ arytmiie po povrchu příslušného oddílu. Stanovení propagace je vždy vztaženo k vhodné referenci. Charakter propagace aktivační fronty je rozdílný dle mechanismu vzniku poruchy rytmu a dle lokalizace poruchy rytmu. Další možností je hodnocení amplitudy získaného elektrogramu, a to jak v bipolárním módu, tak v unipolárním zobrazení. Bipolární nastavení hodnotí velikost amplitudy mezi dvěma póly mapovacího katétru, unipolární nastavení pak lokální elektrogram oproti virtuální elektrodě. Přítomnost nízké amplitudy elektrogramů je potenciálním nástrojem vhodným k detekci fibrotických regionů v srdečních oddílech. Snížení amplitudy voltáží elektrogramů může být jak primární při postižení myokardu, tak sekundární po předchozích ablacích či chirurgických výkonech. Limitací této metody nicméně je, že amplituda elektrogramů může být zároveň ovlivněna i způsobem záznamu: nedostatečným kontaktem katétru s tkání, úhlem kontaktu, směrem šíření aktivační fronty, srdeční frekvencí, rytmem, záchytem „far-fieldových“ elektrogramů nebo vlastnostmi katétrů (vzdálenost a velikost elektrod). Rozdílná amplituda elektrogramů je detekována v síních a v komorách. Všechny tyto limitace je nutné brát v úvahu při nastavení příslušného voltážového rozpětí. Standární bipolární limity v síních se pohybují v intervalech 0,04 – 0,2 mV pro dolní hranici a 0,2 – 1,0 mV pro horní hranici. Unipolární elektrogramy v síních se prakticky nepoužívají a jejich limity nebyly pro síně tedy definitivně stanoveny. V komorovém prostředí se jako bipolární rozmezí obvykle nastavuje rozpětí 0,5 – 1,5 mV a pro unipolární 3 – 8 mV. Tato čísla jednak demonstrují

nejednoznačnost nastavení síňových limitů a jednak ukazují na přibližný poměr velikostí mezi unipolárními a bipolárními elektrogramy.

Mimo redukce prosté amplitudy voltáže lokálních elektrogramů, pak na přítomnost fibrotické tkáně může ukazovat i morfologie elektrogramů ve smyslu frakcionací, pozdních potenciálů a prodloužené lokální aktivace.

Jako vedlejší výstupy z elektroanatomického mapování je pak možné sbírat procedruální údaje, jako počet bodů, vzdálenosti mezi body, povrch dané dutiny a objem dutiny.

#### **4.4 Přesnost měření velikosti levé síně.**

Naměřené velikosti LA se mohou lišit v závislosti na použité metodě. Tyto rozdíly byly v minulosti hodnoceny zejména mezi jednotlivými echokardiografickými modalitami a mezi echokardiografií a CT nebo MRI.

Největší rozdíly byly detekovány v případě hodnocení lineárních rozměrů levé síně: LAD měřený v M-mode v PLAX koreluje jen volně s LAV při použití diskové metody ( $r = 0,76$ )<sup>68</sup>, LAV stanoveným pomocí 3D-ECHO ( $r = 0,78$ )<sup>69</sup> a LAV stanoveným dle rovnice rotačního elipsoidu ( $\kappa = 0,53$ )<sup>60</sup>. Existuje také velice slabá korelace mezi LAD a objemy LA stanovenými pomocí CT ( $r = 0,49$ )<sup>70</sup>. Ačkoliv stanovení LAV pomocí planimetrie je přesnějším nástrojem stanovení skutečné velikosti LA, echokardiografické metody stále velikost LA systematicky podhodnocují ve srovnání s CT či MRI<sup>57, 68-72</sup>. Na druhou stranu, disková metoda a area-length metoda spolu ve stanovení velikosti LAV velice těsně korelují: LAV měřené metodou area-length v jedné rovině vs. disková metoda s  $r = 0,97$ <sup>68</sup> a area-length ve dvou rovinách oproti diskové metodě s  $r = 0,98$ )<sup>61</sup>.

Největší podhodnocení skutečného objemu síně je přítomno při hodnocení LAV pomocí rovnice rotačního elipsoidu (rozdíl cca  $7\text{ml/m}^2$ )<sup>61</sup>.

Existují však jen limitovaná data o vztahu echokardiograficky stanoveného LAV a objemy stanovenými při elektroanatomickém mapování. V minulosti byla sice reportována

dobrá shoda ( $r = 0,9$ ) mezi objemy stanovenými diskovou metodou ve dvou rovinách<sup>73</sup> a mezi LAV stanoveným pomocí 3D-ECHO a CARTO mapováním u pacientů s paroxysmální FS indikovaní ke katetrizační ablaci<sup>74</sup>. Tato data však nebyla doposud řádně validována na rozsáhlejších souborech pacientů.

## **5 Průkaz fibrózy stěny síní a jeho význam pro predikci úspěšnosti katetrizační ablace**

Průkaz přítomnosti fibrotické tkáně v myokardu může být jednak invazivní a jednak neinvazivní. Invazivní a neinvazivní metody pro detekci fibrotické tkáně mohou být dále přímé anebo nepřímé.

Invazivní přímou metodou průkazu patologické tkáně je endomyokardiální biopsie. Mezi invazivní a nepřímé metody je možné zařadit elektroanatomické mapování.

Při neinvazivním přímém průkazu přítomnosti jizevnaté tkáně je fibrotická tkáň přímo detekována zobrazovací metodou. Při neinvazivním nepřímém průkazu jizevnatosti usuzujeme z ostatních morfologických a funkčních parametrů srdečního oddílu.

Dominantní postavení v neinvazivním průkazu přítomnosti fibrotické tkáně má metoda hodnocení pozdního sycení gadoliniem při MRI<sup>75,76</sup>. Jako další MRI modalitty využitelné pro detekci patologického substrátu, fibrotické tkáně, byly představeny metody panoramatického T1 mapování, kdy je zjišťována proporce mezibuněčného prostoru v tkáni pomocí doby T1 relaxačních časů<sup>77</sup>.

Limitujícím faktorem pro širší využití metod MRI je doposud nízké prostorové rozlišení MRI, kdy zobrazení tenkých stěn síní je stále nedokonalé a obtížně segmentovatelné. Data, která dala nadějně výsledky, nebyla doposud spolehlivě reprodukována. Navíc fibrotizace stěny LA, která by se mohla podílet na patogenezi FS je difúznějšího charakteru a v případě využití metod založených na pozdním sycení gadoliniem, které je cílené spíše na ložiskové změny, nemusí být jednoznačně přínosné pro všechny fibrotické změny.

Morfologické tkáňové zobrazení obdobné srdeční MRI lze získat i hodnocením CT<sup>78</sup>. Avšak zkušenosti s využitím této modalitty jsou limitovány na myokard komor. Zobrazení tkáňových charakteristik síní je doposud mimo rozlišovací schopnosti současných CT.

Vedle přímých nálezů ukazujících na patologickou tkáň existují i nepřímé ukazatele, z nichž lze odhadovat fibrotizaci stěn síní. Mezi nepřímé ukazatele patří změny velikosti, tvaru a síly stěn srdečního oddílu. Jako nepřímé markery fibrotizace je možné chápat změny lineárních rozměrů síně, objemů síně a změny tvaru. Jedním z parametrů, který je schopen hodnotit změny tvaru síně, je již dříve zmíněný index sphericity<sup>54, 55</sup>. Změny poměrů plochy ústí plicních žil, jejich anatomický vztah k síni lze rovněž zařadit mezi další nepřímé morfologické parametry přítomnosti remodelace síně.

Mezi nepřímé známky postižení síňového myokardu lze také zahrnout metody detekce změny mechanické funkce síní. Neinvazivním způsobem je možné hodnotit výdejovou rychlost ouška levé síně, transmitrální průtok při síňové kontrakci a za pomoci specializovaného software i deformaci síně v průběhu kontrakce. Tyto metody jsou však závislé na srdečním rytmu a v případě přítomnosti fibrilace síní je nelze jednoznačně interpretovat stejně, jako není možné je hodnotit bezprostředně po elektrické nebo farmakologické kardioverzi, při četných paroxysmech FS, kdy i přes přítomný SR je nutné očekávat stunning síňového myokardu. Proto i využití funkčních parametrů je u nemocných s FS limitované.

Význam stanovení přítomnosti fibrotických změn ve stěně srdečního oddílu spočívá v možnosti odhadu úspěšnosti léčby FS. Extrémní postižení LA fibrotickou tkání je asociováno s nízkou šancí na úspěch katetrizačního výkonu<sup>75, 76</sup>. Dle studie DECAAF byla fibróza v síni diagnostikovaná pomocí metody pozdního sycení gadoliniem při MRI před ablací nezávislým prediktorem recidivy arytmie. V případě rozsahu sycení pod 10 % plochy stěny síně, bylo riziko recidivy 15 % ve dvouletém sledování. Pokud rozsah sycení dosahoval proporce >30 % stěny síně, bylo riziko recidivy prakticky 70 %<sup>75</sup>. Tato data jsou však zatím ojedinělá.



## 6 Cíle a výzkumné hypotézy

**Cíle pro první část práce:** využití neinvazivních metod pro hodnocení velikosti objemů levé síně

**Primární cíl:** Identifikovat, zda existují rozdíly mezi neinvazivně a invazivně stanovenými objemy levé síně u nemocných s fibrilací síní, kteří jsou indikováni ke katetrizační ablací fibrilace síní.

**Sekundární cíl:** Kvantifikace případných rozdílů mezi měřenými objemy, identifikace klinických a morfologických faktorů, které ovlivňují diskrepanci mezi měřenými objemy.

**Hypotéza pro primární cíl:** Existuje rozdíl mezi objemy levé síně, které jsou stanoveny různými neinvazivními a invazivními metodami.

**Hypotéza pro sekundární cíle:** Rozdíly mezi měřenými objemy neinvazivními a invazivními metodami jsou ovlivněny klinickými faktory a morfologickými znaky levé síně.

**Cíle pro druhou část práce:** využití neinvazivních metod pro predikci přítomnosti proarytmogenního substrátu levé síně před katetrizační ablací a identifikace anatomických prediktorů úspěšnosti katetrizační ablace.

**Primární cíl:** Identifikace existence proarytmogenního substrátu v levé síni neinvazivními metodami.

**Sekundární cíl:** Identifikace neinvazivních morfologických ukazatelů efektu katetrizační ablace.

**Hypotéza pro primární cíl:** Neinvazivně hodnocené parametry jsou schopny identifikovat pacienty s přítomným proarytmogenním substrátem v levé síni.

**Hypotéza pro sekundární cíl:** Morfologické parametry levé síně predikují úspěšnost katetrizační ablace fibrilace síní.

## 7 Metody

### 7.1 Soubory pacientů

Do jednotlivých analýz byly zahrnuty dvě významné skupiny nemocných. Jednak pacienti s FS, kteří podstoupili katetrizační ablaci pro FS a dále pacienti sledovaní s plicní hypertenzí.

U nemocných s FS pak jednotlivé studie konkrétní patientskou populaci definovaly na základě rozličných kritérií: centrum, ve kterém byli nemocní ošetřeni, typ FS, dostupnost jednotlivých testovaných metod. Pro všechny studie však platí, že se jednalo o retrospektivní analýzy dat uložených v dedikovaných registrech u konsekutivního souboru nemocných. Vstupním kritériem byla vždy indikace k provedení katetrizační ablace pro FS.

V souhrnu výsledků jsou pak uvedeny následující populace nemocných s FS:

- Populace A: Konsekutivní nemocní, kteří podstoupili katetrizační ablaci pro FS s CT registrací ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.
- Populace B: Konsekutivní nemocní, kteří podstoupili katetrizační ablaci pro FS ve třech centrech: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kardiocentrum Nemocnice v Českých Budějovicích a Kardiocentrum Nemocnice Podlesí v Třinci).

Do analýzy vlivu proarytmogenního substrátu v LA na rozvoj FS byli zařazeni nemocní z registru pacientů s plicní hypertenzí, kteří byli diagnostikováni a léčeni pro plicní hypertenzi ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Rovněž se jednalo o retrospektivní analýzu konsekutivních nemocných. Vstupními kritérii byla zejména přítomnost prekapilární plicní hypertenze.

## 7.2 Zobrazovací metody

### Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) byla provedena prospektivně v pozici pacienta vleže na zádech na konci inspiria na multidetektorovém CT přístroji (MDCT 256, Brilliance iCT, Philips Healthcare, Best, Holandsko) jako prospektivní studie cílená na fázi konce diastoly (78% R-R intervalu). Na začátku vyšetření bylo bolusově podáno 65 ml iodové kontrastní látky (Iomeron 350, Bracco Imaging Deutschland, Německo) + 60 ml fyziologického roztoku s rychlostí dávkování 4,0 ml/s. Oblast zájmu přístroje byla nastavena na LA s nastavením prahu 180HU. Parametry akvizice: napětí, 120 kV; proud, 708 mA; kolimace,  $128 \times 0.625$  mm; rotační čas, 0.27 s. Rekonstrukce snímků proběhla v tloušťce 0.9 mm s 50% přesahem pomocí rekonstrukčního algoritmu XCA a iterativní metody rekonstrukce (iDOSE4, level 4). Tato data byla následně zpracována užitím softwaru Philips Intelli Space Portal. Příčné a podélné rozměry LA stanovené pomocí CT ( $LA_{long}$  a  $LA_{short}$ ) byly měřeny v apikální čtyřdutinové projekci. LA byla následně orientována do tří základních tělesných rovin, ve kterých byly měřeny CT rozměry LA:  $LA_{kranio-kaudální}$ ,  $LA_{antero-posteriorní}$  a CT  $LA_{transverzální}$ . Jednalo se vždy o největší měřený rozměr v každé projekci. Objem  $LAV_{CT}$  byl softwarem vypočítán ze segmentovaného obrazu LA bez zahrnutí objemu ouška LA. Index sfericity (IS) byl vypočítán na základě této rovnice:  $IS = (1 - \text{míra odchyly tvaru síně od koule}) * 100$ . Míra odchyly tvaru síně od koule byla definována jako průměr standardních odchylek tří příčných rozměrů síně dělený průměrem těchto příčných rozměrů síně. Vstupní CT rozměry síně byly  $LA_{kranio-kaudální}$ ,  $LA_{antero-posteriorní}$  a  $LA_{transverzální}$ . IS byl použit jako významný ukazatel síňové remodelace, hodnocená data byla rozdělena dle mediánu IS.

### 3D Elektroanatomické mapování

3D elektroanatomické mapování LA bylo provedeno standardním způsobem na začátku katetrizační ablace. K vytvoření 3D mapy LA bylo použito manuálního navádění katetru a 3D elektroanatomického mapovacího systému (CARTO 3, Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA). Mapa dutiny byla vytvořena interpolací endokardiálního povrchu mezi rovnoměrně rozmístěnými katétrelem definovanými stabilními mapovacími body v end-diastolické fázi (časový interval od -150 ms do -10 ms před QRS komplexem). Do mapy nebyla zahrnuta ústí plicních žil. Rovněž byl pečlivě zmapován mitrální anulus. Vždy bylo zmapováno ústí a proximální část ouška LA. K přesnější identifikaci těchto struktur bylo využito intrakardiální echokardiografie. Objem  $LA_{V_{CARTO}}$  byl vypočítán algoritmem softwaru CARTO 3.

### Echokardiografické vyšetření

Transtorakální echokardiografické vyšetření před katérovou radiofrekvenční ablací bylo provedeno dle doporučení Americké echokardiografické společnosti z roku 2005 a 2011 platných v době sběru dat<sup>56, 57</sup>.

V případě nepravidelnosti rytmu byly echokardiografické parametry měřeny přes deset QRS komplexů, aby se předešlo chybám v měření způsobeným těmito nepravidelnostmi rytmu. Diametr levé síně (LAD) byl změřen v M-módu a byl definován jako předozadní, end-systolický lineární rozměr ve dvourozměrné parasternální projekci na dlouhou osu (PLAX). V této projekci a v M-mode byl stanovován i enddiastolický rozměr levé komory. Příčný ( $LA_{short}$ ) a podélný rozměr ( $LA_{long}$ ) LA byly hodnoceny v apikální čtyřdutinové projekci (A4C). V A4C byl rovněž hodnocen rozměr pravé síně (RA A4C) a příčný rozměr pravé komory (RV A4C), ejekční frakce levé komory a funkce pravé komory dle systolického pohybu trikuspidálního anulu. Objem LA  $LA_{V_{ELLIPSOID}}$  byl vypočítán pomocí rovnice rotačního elipsoidu, která k výpočtu užívá tří ortogonálních rozměrů levé síně (LAD,  $LA_{short}$  a  $LA_{long}$ ). K získání objemů LA založených na planimetrických  $LA_{PLANIMETRY}$  metodách byly využity

metody: standardní biplanární disková metoda  $LAV_{DISC}$  (A4C a apikální dvoudutinová projekce) a metoda area-length, která vychází z planimetrie LA v A4C a apikální dvoudutinové projekci a rozměru  $LA_{long}$ .

Odhad systolického tlaku v arteria pulmonalis vycházel z hodnocení regurgitačního gradientu na trikuspidální chlopni a odhadu tlaku v pravé síni dle rozměrů dolní duté žíly.

### 7.3 Statistické metody

Normálně distribuované kontinuální proměnné byly charakterizovány průměrem a směrodatnou odchylkou. Kontinuální proměnné bez normální distribuce nebo ordinální proměnné byly popsány ve formě mediánu a rozptylu, popř. mediánu s hodnotami horního a dolního kvartilu. Kategorické proměnné byly vyjádřeny mírnou zastoupení. Test normality dat byl proveden Shapiro-Wilk's testem nebo D'Agostino's K-squared testem. Porovnání rozdílů mezi skupinami bylo provedeno pomocí t-testu, Mann-Whitney U-testu, Fischer F-testu nebo  $X^2$  testem, Kruskal-Wallis testem dle povahy dat a konkrétní aplikace. Pearsonova korelace, Blant-Altmanova analýza byly aplikovány pro srovnání výsledků dvou metod. Dále byly aplikovány metody multivariantní lineární regrese, Coxův model proporcionálních rizik, Kaplan-Meier model pro multivariantní analýzy. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována na významnou. Zpracování bylo provedeno pomocí softwaru Statistica vers. 12 (Statsoft, Inc., Tulsa, USA).

## 8 Souhrn výsledků

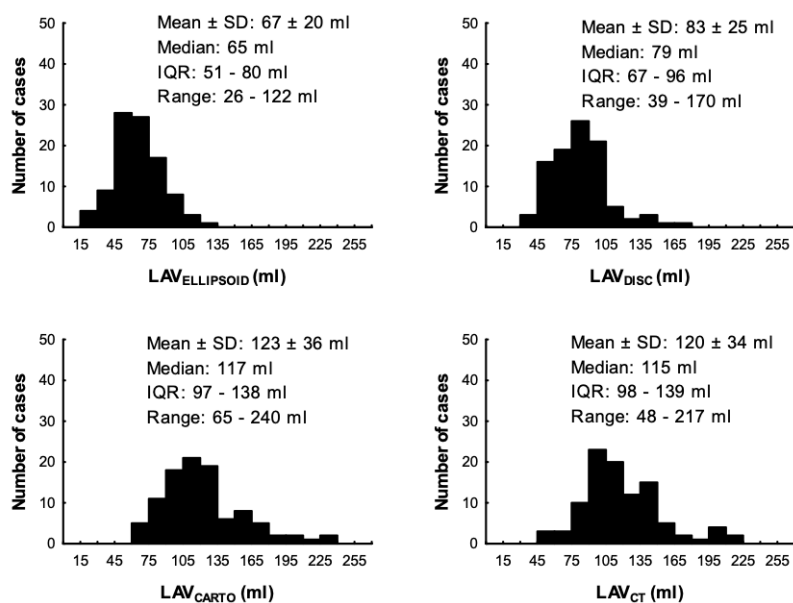
### 8.1 Hodnocení objemů levých síní neinvazivními metodami.

#### 8.1.1 Základní deskripce objemů levých síní při hodnocení různými metodami.

Způsoby základní deskripce hodnocení velikostí LAV různými metodami lze demonstrovat na výsledcích měření LAV více způsoby u dvou studijních populací pacientů s FS indikovaných ke katetrizační ablaci (Příloha 1 a 2). První populací je soubor pacientů, u kterého byl hodnocen vliv remodelace LA na měřené objemy síně pomocí 3D elektroanatomického mapování a 2D echokardiografie ve vztahu k CT angiografii LA (populace A, obrázek 1), Příloha 1. U druhé populace byly LAV stanovovány s cílem sledovat vliv dalších klinických proměnných na variabilitu stanovení LAV mezi 3D elektroanatomickým mapováním a echokardiografií (populace B, obrázek 2), Příloha 2. Obdobnou diskrepanci velikostí LAV dle použité metody ukazuje i studie zabývající se populací nemocných s dlouhodobě perzistentní FS, jejíž data jsou v příložené publikaci, Příloha 3. Proměnné  $LAV_{DISC}$  a  $LAV_{PLANIMETRY}$  nejsou shodné.  $LAV_{PLANIMETRY}$  zahrnuje výsledky měření založených na palnimetrii – tedy jak diskové metody, tak area-length metody.  $LAV_{DISC}$  pak ukazuje objemy získané jen metodou sumace disků. Nutnost zavedení obecnějšího termínu  $LAV_{PLANIMETRY}$  vycházela z nejednotné metodiky měření LAV napříč pracovišti, které na studii participovaly.

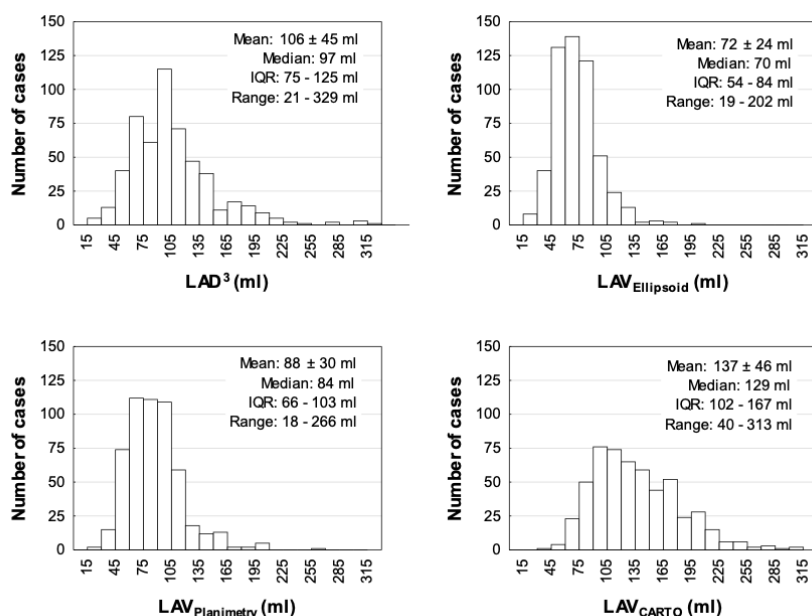
Uvedené míry polohy a variability proměnných, stejně jako tvar histogramů, ukazují na značnou heterogenitu výsledků stanovení LAV při využití různých zobrazovacích metod: ECHO, CT, 3D elektroanatomické mapování, ale i v rámci rozdílného výpočtu objemu v rámci jedné zobrazovací metody (disková metoda, rovnice rotačního elipsoidu, area-length metoda nebo třetí mocnina jednoho rozměru). Minimální naměřené / vypočtené hodnoty LAV se pohybují v intervalu 18 – 46 ml, maximální v rozmezí 122 – 322 ml.

**Obrázek 1:** Distribuce objemů levých síní dle metody stanovení u populace A. N = 100.



**Pozn.:** LAV<sub>ELLIPSOID</sub> – objem levé síně stanovený dle rovnice rotačního elipsoidu (echokardiografie), LAV<sub>DISC</sub> – objem levé síně stanovený dle diskové metody (echokardiografie), LAV<sub>CARTO</sub> – objem levé síně stanovení pomocí elektroanatomického mapování, LAV<sub>CT</sub> – objem levé síně stanovený dle CT.

**Obrázek 2:** Distribuce objemů levých síní dle metody stanovení. Populace B. N = 535.



**Pozn.:** LAD<sup>3</sup> – objem levé síně stanovený pomocí třetí mocniny prostého předozadního rozměru levé síně v parasternální projekci na dlouhou osu, LAV<sub>ELLIPSOID</sub> – objem levé síně stanovený dle rovnice rotačního elipsoidu (ECHO), LAV<sub>PLANIMETRY</sub> – objem levé síně stanovený výpočtem dle planimetrických metod (ECHO) – buď area-length nebo disková metoda, LAV<sub>CARTO</sub> – objem levé síně stanovení pomocí elektroanatomického mapování.

Z grafů je zřejmé, že metody, které nevyužívají výpočtu z 2D obrazů a jsou založeny na přímém hodnocení 3D zobrazení (CT nebo CARTO) generují větší objemy síní.

Rozdílný tvar histogramů následně ukazuje, že za rozdílnost mezi získanými LAV nebude odpovědný prostý posun celého spektra naměřených objemů k vyšším hodnotám u 3D metod, ale je přítomno i jiné rozložení objemů v populaci dle použité metody.

Základní charakteristiky souborů pacientů jsou uvedeny v příslušných publikacích v příloze práce (Příloha 1 a 2).

## **8.2 Kvantifikace rozdílů velikostí objemů levých síní získaných různými metodami.**

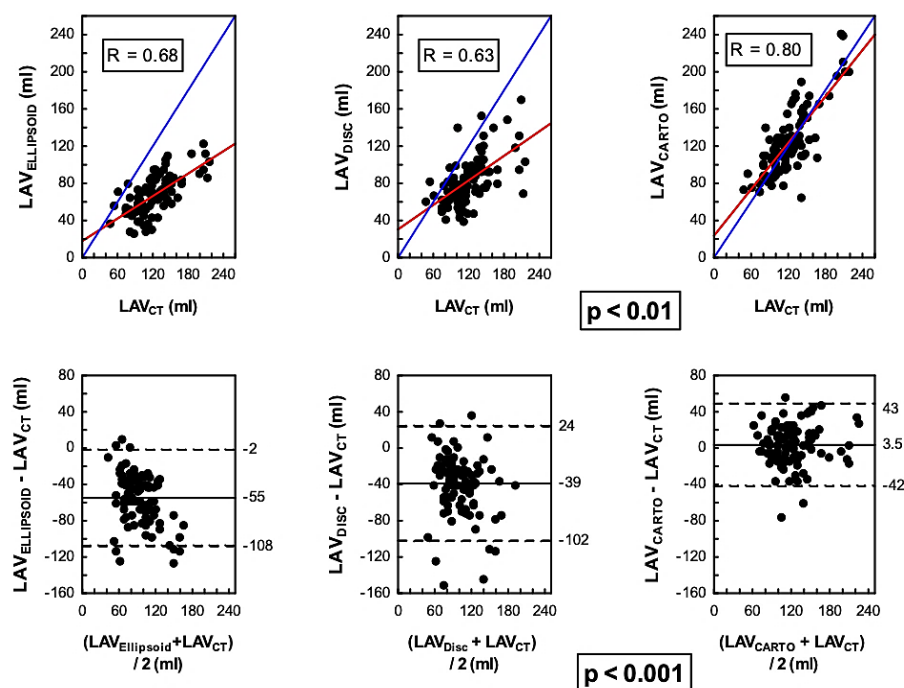
Korelace mezi LAV stanovenými různými metodami dosahuje nejlepších hodnot korelačního koeficientu ( $R = 0,8$ ) při porovnávání metod založených primárně na 3D hodnocení: CT a 3D elektroanatomické mapování (Obrázek 3, populace A), Příloha 1.

Nicméně, jak je patrné z Blant-Altmanovy analýzy, ani mezi těmito metodami nepanuje naprostá shoda. LAV hodnocené pomocí CT a 3D elektroanatomického mapování se mohou stále významným způsobem mezi sebou lišit. Absolutní chyba měření mezi CT a 3D elektroanatomickým mapováním se pohybuje v intervalu od -40 do 40 ml. Je-li průměrný objem levé síně 120 ml, pak relativní chyba měření se pohybuje stále v řádu desítek procent (od -30% do 30%).

Ještě nižší shoda je přítomna mezi objemy hodnocenými různými výpočty vycházejícími z 2D echokardiografického zobrazování ve vztahu k CT (Obrázek 3, populace A) i ve vztahu k 3D elektroanatomickému mapování (Obrázek 4, populace B), Příloha 2. Korelační koeficienty se pohybují v mezích od 0,53 do 0,69. V případě echokardiografie pak v závislosti na metodice výpočtu LAV je přítomna absolutní chyby v rozmezí od lze očekávat relativní chybu mezi metodami v rozmezí od -80% do 32%.

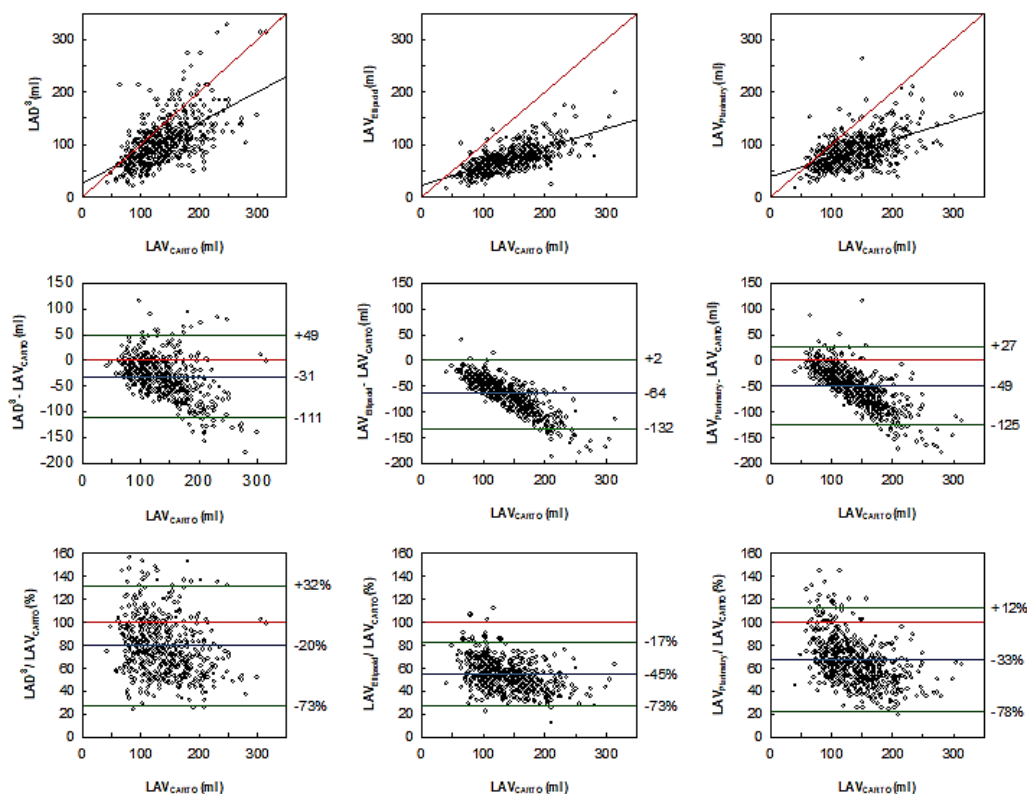


**Obrázek 3:** Korelace a rozdíl objemů levé síně dle metody stanovení. N = 100.



Pozn.: Blant-Altmanova metoda. Vysvětlení zkratk viz. Obrázek 1.

**Obrázek 4:** Korelace a rozdíl objemů levé síně dle metody stanovení. N = 535.



Pozn.: Blant-Altmanova metoda. Vysvětlení zkratk viz. Obrázek 2.

Obdobné výsledky byly přítomny i u analýzy dat populace nemocných s dlouhodobě perzistentní FS.

Z distribuce bodů v modifikované Blant-Altmanově analýze ukázané na obrázku 4 lze již nyní vyslovit podezření, že velikost chyby (absolutní či relativní) je závislá na samotném LAV.

**Tabulka 1:** Klinické parametry, které ovlivňují rozdíly mezi objemy levé síně stanovenými pomocí 3D elektroanatomického mapování a CT.

N = 100	Velikost chyby Univariantní analýza			Velikost chyby Multivariantní analýza	
	Parametr ANO (ml)	Parametr NE (ml)	p value	Regresní koeficient (95% CI)	p value
<b>Mužské pohlaví</b>	6.4 ± 23	-3.8 ± 19	0.04	5 (-1; 18)	0.08
<b>Paroxysmální FS</b>	-1.4 ± 22	9.4 ± 22	0.02	-5 (-16; 6)	0.34
<b>Věk &gt; 65 let</b>	-0.8 ± 22	6.0 ± 23	0.15	-0.1 (-0.7; 0.4)	0.67
<b>Arteriální hypertenze</b>	1.6 ± 23	8.1 ± 21	0.20	-5 (-15; 6)	0.36
<b>Diabetes mellitus</b>	-3.5 ± 22	4.9 ± 21	0.18	8 (-6; 21)	0.27
<b>Strukturální srdeční onemocnění</b>	-3.6 ± 28	5.7 ± 20	0.09	-9 (-20; 2)	0.09
<b>Sinusový rytmus při CT</b>	-1.1 ± 23	11.3 ± 20	0.008	-12 (-21; -3)	0.008

**Pozn.:** FS – fibrilace síní, CT – výpočetní tomografie.

### 8.2.1 Faktory ovlivňující rozdíly mezi objemy dle jednotlivých metod.

V obou zmíněných populacích byly postupně identifikovány klinické proměnné, které ovlivňují velikost chyby měření mezi metodami. Tyto proměnné pak identifikují ty nemocné,

u kterých dochází k nevýznamnější diskrepanci mezi naměřenými výsledky. Mužské pohlaví, typ FS a přítomnost FS při CT vyšetření byly identifikovány jako parametry, které se v univariální analýze projevovaly jako významné pro velikost chyby mezi metodami ve studijní populaci A. Jediným skutečným nezávislým parametrem ovlivňujícím velikost chyby byl srdeční rytmus při CT vyšetření (Tabulka 1), Příloha 1. Přítomný SR velikost chyby snižoval.

**Tabulka 2:** Klinické parametry, které ovlivňují rozdíly mezi objemy levé síně stanovenými pomocí echokardiografických metod a 3D elektroanatomickým mapováním.

	<b>Model A</b> <b>Velikost síně = LAD<sup>3</sup></b> <b>(R = 0,74, P&lt;0,0001)</b>		<b>Model B</b> <b>Velikost síně = LAV<sub>Ellipsoid</sub></b> <b>(R = 0,78, P&lt;0,0001)</b>		<b>Model C</b> <b>Velikost síně = LAV<sub>Planimetry</sub></b> <b>(R = 0,74, P&lt;0,0001)</b>	
N = 535	Regresní koeficient (95% CI)	P	Regresní koeficient (95% CI)	p	Regresní koeficient (95% CI)	p
<b>Velikost síně (ml)</b>	0,42 (0,36; 0,49)	< 0,0001	0,98 (0,87; 1,10)	< 0,0001	0,60 (0,51; 0,69)	< 0,0001
<b>Mužské pohlaví</b>	15 (9; 21)	< 0,0001	12 (7; 18)	< 0,0001	18 (12; 24)	< 0,0001
<b>Věk (roky)</b>	0,44 (0,14; 0,74)	0,004	0,34 (0,06; 0,61)	0,02	0,38 (0,08; 0,68)	0,01
<b>Perzistentní FS</b>	34 (28; 40)	< 0,0001	32 (26; 37)	< 0,0001	40 (35; 46)	< 0,0001
<b>Strukturální srdeční onemocnění</b>	14 (8; 21)	< 0,001	10 (4; 17)	0,001	14 (7; 20)	< 0,0001

**Pozn.:** R – pearsonův korelační koeficient. Ostatní zkratky viz Obrázek 2 a Tabulka 1.

V druhé studii (populace B), která srovnávala velikosti objemů levé síně získané pomocí 3D elektroanatomického mapování a různých echokardiografických modalit, byly nezávislými proměnnými majícími vliv na diskrepanci objemů: věk, pohlaví, velikost síně, typ FS a přítomnost strukturálního srdečního onemocnění (Tabulka 2), Příloha 2. Výsledky říkají, že největší podhodnocení skutečné velikosti síně je přítomno u starších mužů, s dilatovanou LA, perzistentní FS a přítomným strukturálním srdečním onemocněním.

### **8.2.2 Vliv remodelace levé síně na rozdíl ve velikosti stanovených objemů.**

Jedním z významných faktorů, který způsobuje nepřesnost odhadu skutečné velikosti LA neinvazivními metodami, které využívají výpočtu LAV, je její dilatace a remodelace (souběžné děje). Data z obou rozebíraných populací demonstrují jednoznačně významný rozdíl v LAV, jež byly stanoveny echokardiograficky, ve srovnání s daty z CT / 3D elektroanatomického mapování. Obrázek 5 (populace A) ukazuje významné rozdíly mezi objemy stanovené echokardiograficky a pomocí CT v závislosti na přítomnosti kulovité remodelace oddílu. Z grafu na obrázku 5 zároveň vyplývá, že rozdíly mezi objemy stanovené pomocí CT a 3D elektroanatomického mapování nejsou na remodelaci síně závislé, Příloha 1.

## **8.3 Využití neinvazivních metod pro predikci přítomnosti proarytmogenního substrátu levé síně před katetrizační ablací a identifikace anatomických prediktorů úspěšnosti katetrizační ablace.**

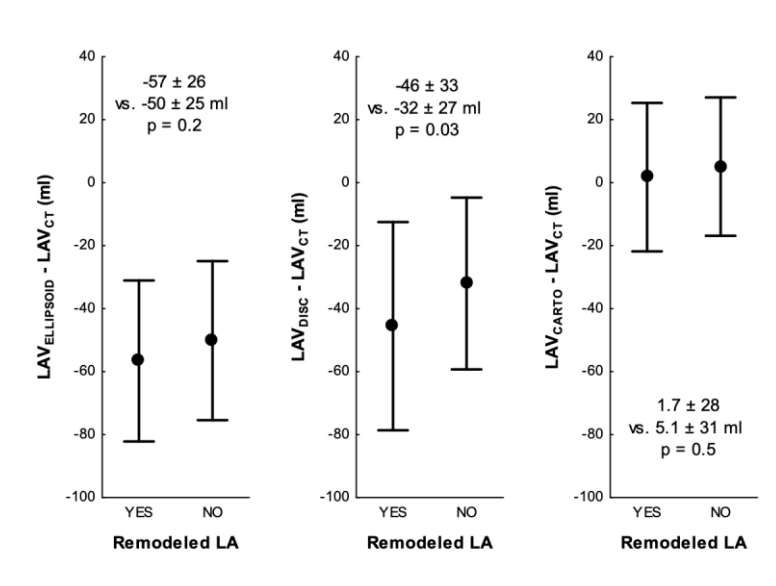
### **8.3.1 Echokardiografické rozměry levé síně u nemocných s prekapilární plicní hypertenzí komplikované fibrilací síní a síňovými tachykardiemi.**

Hodnocení nepřímých ukazatelů možné přítomnosti proarytmogenního substrátu v pravé i levé síni je možné demonstrovat na zkoumaném souboru pacientů s prekapilární PH

(onemocnění lokalizované na pravostranné srdeční oddíly) a FS / ST, Příloha 4. Základní deskripce souboru je uvedena v příložené publikaci (Příloha 4).

Mezi pacienty s prekapilární PH ( $n = 814$  nemocných) byla prevalence FS a ST 28 % (225 pacientů). I přes primární onemocnění pravého srdce, nemocní s přítomnými poruchami srdečního rytmu měli mimo dilatovanějších RA, větší echokardiografické rozměry levostranných oddílů – síně i komory (Tabulka 3). Větší hodnoty rozměrů levostranných oddílů ukazují na možnou existenci levosíňového proarytmogenního substrátu i při jednoznačně pravostranné etiologii základního onemocnění.

**Obrázek 5:** Rozdíl mezi objemy levé síně stanovenými echokardiograficky, při 3D elektroanatomickém mapování a při CT levé síně dle přítomné kulovité remodelace síně.



**Pozn.:** T-test. LA – levá síň. Ostatní zkratky viz obrázek 1.

Echokardiograficky zjištěné změny ve velikosti LA pak korespondují s vyššími hodnotami krevního tlaku v zaklínění, který odpovídá tlakovým hodnotám v LA (Tabulka 3). Vyřadíme-li z analýzy suspektní fluttery síní pravosíňového původu (AFL), jsou neinvazivně hodnocené rozměry síní ještě výrazněji odpovídající podezření na přítomnost konkrétního pravo-či

levosíňovému substrátu (Obrázek 6). Ze všech pacientů s arytmiemi byl AFL přítomen u 49 (22%) subjektů. Při srovnání s AFL, byli nemocní s FS častěji ženy, měli diabetes mellitus, vyšší věk, sníženou funkční kapacitu dle testu 6minutové chůze, nižší hodnoty středního tlaku v plicnici, pokročilejší dilataci levé síně a menší pravostranné oddíly s lepší systolickou funkcí pravé komory.

**Tabulka 3:** Echokardiografická a hemodynamická data v závislosti na přítomnosti arytmie.

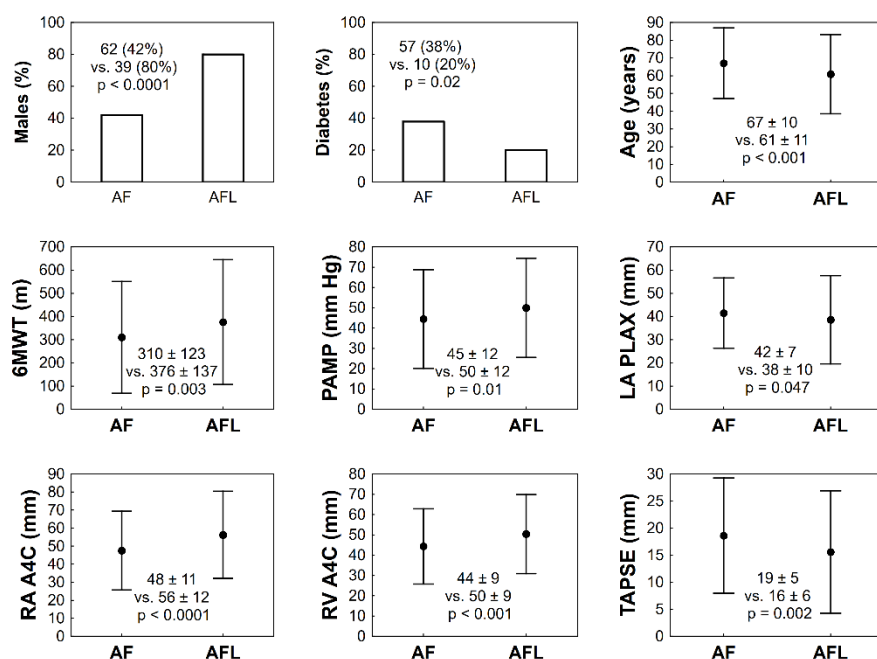
	<b>Arytmie ANO (n = 225)</b>	<b>Arytmie NE (n = 589)</b>	<b>P</b>
<b>LAD v PLAX (mm)</b>	44 ± 8	40 ± 10	< 0.001
<b>LA<sub>long</sub> / A4C (mm)</b>	55 ± 9	50 ± 8	< 0.0001
<b>LA<sub>short</sub> / A4C (mm)</b>	40 ± 8	36 ± 8	< 0.0001
<b>RA dlouhá osa / A4C (mm)</b>	50 ± 12	47 ± 11	< 0.01
<b>RV krátká osa / A4C (mm)</b>	46 ± 10	45 ± 10	NS
<b>TAPSE (mm)</b>	18 ± 5	18 ± 5	NS
<b>Enddiastolický rozměr levé komory (mm)</b>	47 ± 8	44 ± 8	< 0.01
<b>Ejekční frakce levé komory (%)</b>	62 ± 9	63 ± 8	NS
<b>Střední tlak v arteria pulmonalis (mm Hg)</b>	47 ± 13	49 ± 16	NS
<b>Tlak v RA (mm Hg)</b>	10.5 ± 5.1	9.3 ± 5.1	< 0.01
<b>Tlak v zaklínění arteria pulmonalis (mm Hg)</b>	11.4 ± 2.8	10.2 ± 3.1	< 0.01

**Pozn.:** T-test. LAD v PLAX – předozadní rozměr levé síně v parasternální projekci na dlouhou osu, LA<sub>short</sub> / LA<sub>long</sub> – lineární rozměry levé síně v krátké / dlouhé ose, RA – pravá síň, RV – pravá komora, A4C – apikální čtyřdutinová projekce, TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního anulu.

### 8.3.2 Klinické a echokardiografické prediktory přítomnosti fibrilace síní a síňových tachykardií u nemocných s prekapilární plicní hypertenzí.

Multivariantní analýza klinických a echokardiografických dat ukázala, že věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, typ plicní hypertenze a neinvazivně hodnocený rozměr LA jsou samostatnými nezávislými ukazateli na přítomnost FS (Tabulka 4).

**Obrázek 6:** Rozdíly v klinických a morfologických parametrech mezi susp. pravosíňovými a levosíňovými tachykardiemi.



**Pozn.:** T-test. AF – fibrilace síní, AFL – flutter síní I. typu, 6MWT – test šestiminutové chůze, PAMP – střední tlak v arteria pulmonalist, LA PLAX – předozadní rozměr levé síně v parasternální projekci na dlouhou osu, RA A4C – rozměr pravé síně v dlouhém rozměru v apikální čtyřdutinové projekci, RV A4C – příčný rozměr pravé komory v apikální čtyřdutinové projekci, TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního anulu.

### 8.3.3 Vztah mezi neinvazivně a invazivně měřenými morfologickými parametry síní u nemocných s prekapilární plicní hypertenzí a elektroanatomickým mapováním.

U 11 nemocných s FS / ST byla provedena katetrizační ablace arytmií s využitím elektroanatomického mapování. Základní morfologická data jsou uvedena v tabulce 5. Obrázek 7 pak uvádí příklady tří nemocných s kompletním mapováním pravé i levé srdeční síně. Data naznačují přítomnou dilataci pravé síně, která má paralelně přítomné oblasti s nízkou amplitudou elektrogramů – susp. fibrotická ložiska u šesti nemocných. U dalších dvou pacientů je pak přítomna dilatace LA, která u jednoho pacienta je spojena s přítomností susp. fibrotického substrátu (jediný pacient s FS v daném souboru).

**Tabulka 4:** Proměnné asociované s přítomností fibrilace síní a síniových tachykardií.

<b>Parametr</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Věk (roky)</b>	5.1	0.02
<b>Arteriální hypertenze</b>	6.0	0.015
<b>Diabetes mellitus</b>	7.1	0.01
<b>Plicní arteriální hypertenze</b>	5.1	0.0001
<b>Specifiká terapie</b>	3.0	NS
<b>LAD v PLAX (mm)</b>	5.1	0.02
<b>RA dlouhá osa / A4C (mm)</b>	0.8	NS
<b>Enddiastolický rozměr levé komory (mm)</b>	2.5	NS
<b>Tlak v pravé síni (mmHg)</b>	0.02	NS
<b>Tlak v zaklínění arteria pulmonalis (mmHg)</b>	0.1	NS

**Pozn.:** Multivariační analýza. Zkratky viz. Tabulka 3.

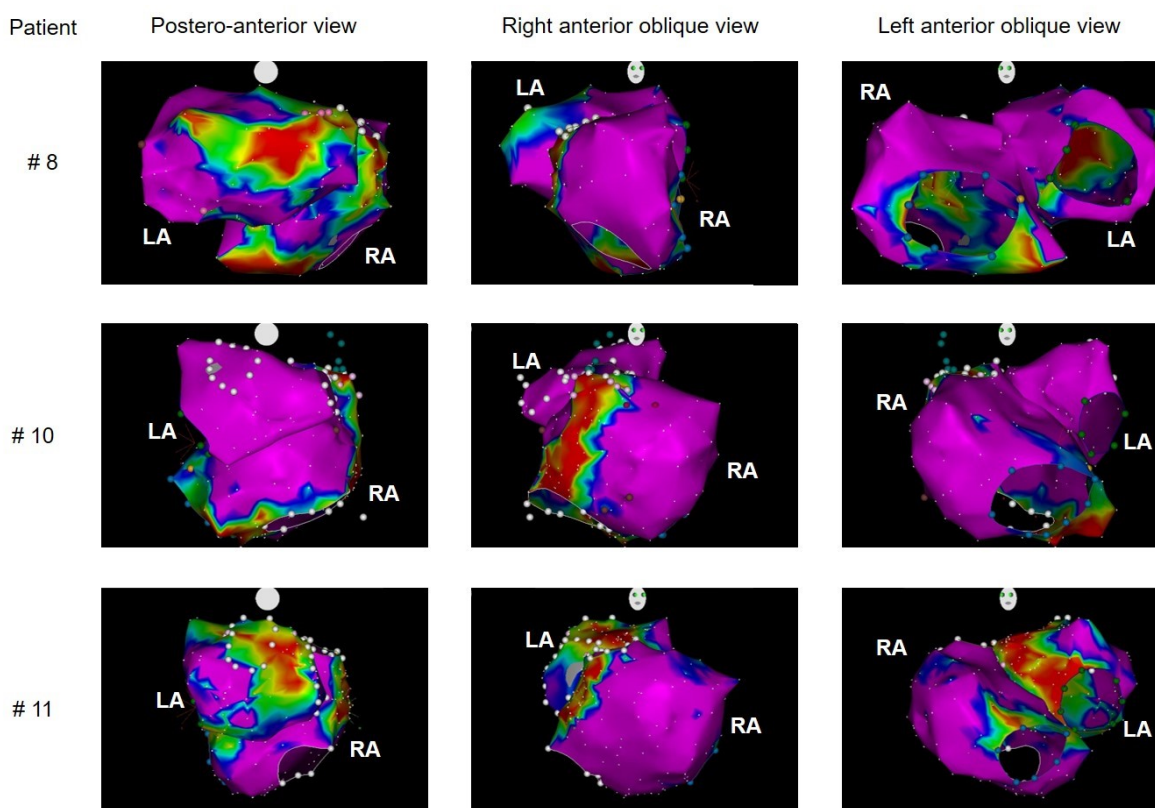


**Tabulka 5:** Neinvazivně a invazivně měřená morfologická a hemodynamická data u pacientů, kteří podstoupili katetrizační ablaci s elektroanatomickým mapováním.

Pohlaví	Věk (roky)	Typ arytmie	Tlak v RA (mm Hg)	RA dlouhá osa / A4C (mm)	Tlak v zaklínění arteria pulmonalis (mm Hg)	LAD v PLAX (mm) / LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	RA CARTO objem (ml)	RA povrch / povrch s redukovanými elektrogamy (cm <sup>2</sup> )	LAV <sub>CARTO</sub> (ml)	LA povrch / povrch s redukovanými elektrogamy (cm <sup>2</sup> )
M	73	AFL	6	63	8	55 / 41	180	196 / 1	-	-
M	81	AFL	9	40	12	54 / 41	151	166 / 20	-	-
Ž	72	AFL	8	45	13	43 / 44	183	175 / 1	-	-
M	75	AFL	8	54	3	41 / 22	242	228 / 31	-	-
Ž	81	FS / ST	6	38	13	38 / 30	191	198 / 9	-	-
Ž	74	AFL	9	66	11	56 / 47	184	198 / 38	-	-
M	59	AFL	20	77	9	52 / 30	276	267 / 2	-	-
M	74	AFL	19	51	12	53 / 35	206	202 / 5	180	182 / 2
M	61	AFL	14	56	10	40 / 52	217	228 / 33	-	-
M	46	AFL / ST	13	77	6	40 / 12	395	296 / 26	90	123 / 0
M	87	FS	6	64	14	56 / 73	324	174 / 16	173	169 / 18

**Pozn.:** M – mužské pohlaví, Ž – ženské pohlaví, AFL – flutter síní, FS – fibrilace síní, ST – síňová tachykardie, LA – levá síň. Ostatní zkratky viz. Tabulka 3, obrázek 1.

**Obrázek 7:** Elektroanatomické mapy pravé a levé síně u nemocných s fibrilací síní / síňovými tachykardiemi a plicní hypertenzí.



**Pozn.:** Zkratky viz. Tabulky 3 a 5.

#### 8.4 Predikce výsledku katetrizační ablace FS dle morfologie levé síně mimo objem síně.

U kohorty pacientů, u kterých byly sledovány vztahy mezi LAV získané pomocí echokardiografie (populace A), CT a 3D elektroanatomickým mapováním, byly dále hodnoceny prediktory úspěšnosti katetrizační ablace založené na zhodnocení morfologie plicních žil. Multivariantní Cox regresní analýza pak identifikuje dva základní prediktory celkového úspěchu výkonu po tříletém sledování: ženské pohlaví a plocha ústí levé horní plicní žíly s HR 2,4 (95% CI 1,306 – 4,426;  $p = 0,005$ ) a 1,07 (95% CI 1,019 – 1,125;  $p = 0,007$ ). U podskupiny nemocných s paroxysmální FS, prediktory úspěšné terapie byly úhel odstupu pravé horní plicní žíly a šíře kariny mezi levostrannými žilami s HR 0,965 (95% CI 0,939 - 0,992;  $p = 0,010$ ) a 0,747 (95% CI 0,591 – 0,944,  $p = 0,015$ ). U nemocných s perzistentní FS se morfologické nezávislé prediktory úspěšnosti terapie nepodařilo identifikovat, Příloha 5.

## 9 Diskuze

### 9.1 Hodnocení objemů levých síní neinvazivními metodami.

Prezentované výsledky odráží data neselektované skupiny pacientů s nevalvulární FS, kteří byli konsekutivně indikováni ke katetrizační ablaci v různých ablačních centrech. Takto získanou skupinu nemocných lze považovat za průřez reálné populace pacientů, kteří podstupují katetrizační výkony pro FS. Skladba této populace se může lišit od skupin pacientů běžně zařazených do klinických studií. Z prospektivních projektů jsou totiž často vyřazeni nemocní, kteří přesně nesplní všechna kritéria k zařazení, přesto u nich může existovat jiná indikace ke katetrizační ablaci. Data od těchto nemocných jsou pak vzácná.

Pacienti s dostupným CT vyšetřením před provedením katetrizační ablace v jednom centru pak utvořili populaci, u které bylo provedeno elektroanatomické mapování v kombinaci s CT angiografií LA. Jelikož provedení / neprovedení CT angiografie LA bylo závislé na dostupnosti tohoto vyšetření v době sběru dat a dále možnost analýzy byla ještě ovlivněna jejich archivací, lze i tuto populaci považovat za náhodný výběr. Indikace k CT vyšetření a druh archivace dat nebyly ovlivněny okolnostmi, které by selektovaly specifickou skupinu nemocných (horší echokardiografická vyšetřitelnost, pokročilá fáze onemocnění, věk nemocných, pohlaví atd.).

Základním zjištěním celého sledování je, že hodnocení velikosti LA je rozdílné dle použité metody a je závislé na velikosti a tvaru síně, pohlaví a věku pacienta, typu FS, přítomném srdečním rytmu v době vyšetření a přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. Tyto rozdíly jsou jednoznačně přítomné při hodnocení objemů LA mezi echokardiografickými modalitami založenými na výpočtech z 2D zobrazení, ve vztahu k elektroanatomickému mapování a ve vztahu k CT LA. Dalším důležitým poznatkem je, že echokardiografické metody hodnocení velikosti LA se ve výpočtu objemu LA významně liší.

Neméně důležitým nálezem je, že mezi elektroanatomickým mapováním a CT LA je průměrná velikost chyby měření LAV (bias) malá. Nicméně je stále přítomen značný rozptyl chyby měření, který dosahuje v relativním poměru až 30 % skutečného objemu síně. Je tedy nutné, při hodnocení LAV pomocí CARTO, počítat u individuálního pacienta s možností výrazného podhodnocení či nadhodnocení skutečného objemu síně. Tato chyba je však, na rozdíl od 2D echokardiografie, nezávislá na strukturální kulovité remodelaci LA.

Existence chyby mezi metodami hodnotícími velikost LA je známým faktem. Doposud však chyběla kvantifikace této chyby ve vztahu k elektroanatomickému mapování. Příčina existence chyb měření je tradičně vysvětlována především asymetrickým tvarem LA ve 3D, což potvrdily i moderní metody zobrazení LA (CT, MRI a 3D-echokardiografie)<sup>57, 68, 71, 79, 80</sup>. Je tedy logické, že metody výpočtu objemu LA, které vycházejí z měření ve 2D a které využívají zjednodušující předpoklad symetrického tvaru síně (planimetrické metody, metoda rotačního elipsoidu), musí vést k chybě ve stanovení skutečné hodnoty. Zjednodušení představy o tvaru LA v matematických modelech vycházejících z 2D hodnocení vedou systematicky k podhodnocení její skutečné velikosti<sup>68-70, 72</sup>, a to zejména v okamžiku, kdy je síň dilatovaná<sup>72</sup>. Vliv dilatace síně na nepřesnost matematických modelů je logický. Mimo zvětšení objemu dutiny, totiž dochází zároveň ke změně tvaru síně (strukturální remodelace síně). V tento okamžik se musí standardní modely výpočtu objemů LA stát ještě méně přesné. Změny tvaru LA při její remodelaci spočívají v získání více kulovitého tvaru síně<sup>81</sup>, zvětšení anter plicních žil<sup>82</sup>, změně klenutí stropu síně<sup>83</sup>, disproportionální zvětšení přední části síně<sup>84</sup> a kulovitou deformaci síně<sup>55</sup>. Rovněž věk a pohlaví hrají roli ve stupni síňové remodelace a nepřesnosti geometrických modelů. Například předozadní rozměr LA se progresivně zvětšuje s věkem, nicméně bez celkového nárůstu objemu síně až do 80 let života<sup>85</sup>, tedy dochází ke změně tvaru dutiny vlivem věku<sup>86</sup>. Dále předozadní rozměr síně je menší u žen než u mužů, nicméně nebyly nalezeny pohlavní rozdíly v tvaru síně<sup>85, 86</sup> nebo v indexovaných objemech síně

<sup>86</sup>.

Můžeme jednoduše předpokládat, že změna konstantních proporcí mezi jednotlivými osami u remodelované a zvětšené LA více zatíží parametry založené na hodnocení jednoho rozměru síně, tedy předozadním rozměru LA hodnocené pomocí M-mode. Prezentovaná data neukázala na jasnou nadřazenost dalších echokardiografických modalit (planimetrických metod, rovnice rotačního elipsoidu) na přesnosti hodnocení objemu LA. Nicméně rozdíly mezi echokardiografickými metodami existují. Objemy LA založené na výpočtu rovnice rotačního elipsoidu dosahují většího podhodnocení skutečné velikosti síně, a to jak v našich datech, tak i v dřívějších studiích<sup>61, 69, 85</sup>. Nicméně tyto objemy lépe korelují s objemy získanými jak elektroanatomickým mapováním, tak pomocí CT. Dále výpočet pomocí rovnice rotačního elipsoidu, který vychází z 3 nezávislých rozměrů LA, je méně náchylný k nárůstu chyby při sférické remodelaci síně. Oproti tomu planimetrické metody lépe korespondují průměrným objemem s průměrnými objemy získanými při elektroanatomickém mapování či při CT, ale je přítomen větší rozptyl chyby měření.

Mimo limitací matematických výpočtů objemů síní při echokardiografickém hodnocení, je tato metoda dále závislá na vyšetřitelnosti pacienta, na zkušenostech vyšetřujícího, nastavení přístroje, možnosti jasného zobrazení endokardu, míře zavzetí levé aurikuly a anter plicních žil do obrazu, fázi srdečního cyklu a správném zobrazení osy dutiny. U asymetrických dutin není zaručené, že optimálně zobrazitelný řez dutinou bude zároveň nejsprávnějším místem pro měření.

Není pochyb, že objem síně získaný pomocí CT angiografie je možné použít jako referenční hodnoty. Otázka je, nakolik je možné věřit objemu LA získanému při elektroanatomickém mapování, jako zlatému standardu. V reálné praxi, kdy CT LA není z řady důvodů rutinně indikovanou metodou zobrazení anatomie LA před katetrizační ablací pro FS, je elektroanatomické mapování jedinou 3D metodou, která je rutinně použitelná k hodnocení LA. Dále je nutné si uvědomit, že ani CT LA není provedeno dříve, než pacient je indikován ke katetrizační ablaci. Tedy CT nelze považovat za diagnostickou metodu, jejíž výstupy hrají

roli v rozhodování o provedení či neprovedení katetrizační ablace. Jedná se o metodu pomocnou k lepšímu pochopení konkrétní anatomie u konkrétního pacienta. Starší práce uvádějí, že existuje dostatečná shoda mezi anatomií získanou CT LA a při elektroanatomickém mapování<sup>86, 87</sup> a že objem LA získaný elektroanatomickým mapováním má dostatečnou shodu s objemy získané při periprocedurálním CT vyšetření<sup>88</sup>. O tyto výsledky byla opřena první práce hodnotící rozdíly objemů mezi jednotlivými echokardiografickými metodami ve vztahu k elektroanatomickému mapování, kdy elektroanatomické mapování bylo považováno za referenční metodu. Využití CARTO, jako referenční metody se opíralo dále o fakt, že byly budovány detailní mapy LA s vysokou denzitou bodů, vytvářené zkušenými operátory a existovala dobrá optická shoda mezi anatomií hodnocenou dle CT (bylo-li k výkonu využito) a elektroanatomickou mapou při konkrétním výkonu. Riziko chyby při nesprávně nabraných bodech u elektroanatomického mapování je minimalizováno vysokým množstvím bodů, které slouží k 3D rekonstrukci daného oddílu. Veškeré nepřesnosti, které mohou vznikat tlakem katétru, dechovou variabilitou či jinými artefakty musí být při dostatečném množství bodů anulovány.

Jak se později ukázalo, naše další výsledky byly odlišné. CT a elektroanatomické mapování se dokáží od sebe odlišovat. Dřívější data, která svědčila pro dobrou shodu mezi CT LS a elektroanatomickým mapováním<sup>87, 88</sup>, nehodnotila přímo objemy LS. Shoda mezi metodami byla hodnocena pomocí porovnání velikostí rozměrů dutin, vzdáleností mezi jednotlivými body dvou rekonstruovaných povrchů. Jelikož objem LS je jednoznačně preferovaným parametrem hodnotícím velikost dutiny v klinické praxi dle aktuálních doporučení<sup>57, 79</sup>, je stanovení vzájemné chyby měření mezi metodami výrazněji důležitějším parametrem. Velikost diskrepance mezi objemy hodnocenými dle echokardiografie a dle elektroanatomického mapování není však jistě dána chybou měření objemů při elektroanatomickém mapování na CARTO. Je rovněž jistě i ovlivněna i protokolem CT LA. Například nemocní v SR vykazovali menší rozdíly v LAV než pacienti ve FS při CT vyšetření.

Svou úlohu tedy může hrát i technické nastavení, gating, fáze cyklu, ve které je CT prováděno, absence systoly síní. Nelze však ani vyloučit, že v případě běžící FS je shoda ovlivněna i mnohem detailnějším mapováním LA dle CARTO. Nutnost detailnějšího mapování odráží snahu o postižení substrátu i mimo plicní žíly.

## **9.2 Využití neinvazivních metod pro predikci přítomnosti proarytmogenního substrátu levé síně před katetrizační ablací a identifikace anatomických prediktorů úspěšnosti katetrizační ablace**

Neinvazivní průkaz existence proarytmogenního substrátu, ve smyslu remodelované a jizevnaté tkáně může být buď přímý nebo nepřímý. Jak bylo řečeno úvodem, je neinvazivní diagnostika přítomnosti jizevnatosti ve stěně LA stále problematická a je omezena technologickými limitacemi.

Nepřímý neinvazivní průkaz je založen na hodnocení velikosti a tvaru srdečních oddílů. Z klinického pohledu je nutné vnímat parametry morfologie LA jako parametry, které identifikují pacienty s vysokou a nízkou šancí na úspěch katetrizační ablace. Tedy pacienty, kde se vyplatí provést invazivní, bolestivou a rizikovou proceduru a kde nikoliv. Je známo, že přítomnost rozsáhlého zjizvení LA má negativní dopad na výsledek katetrizační ablace<sup>75</sup>. Dále je nutné zmínit, že mimo patologických procesů měnících morfologii LA, existují i přirozené morfologické varianty, které výsledek ablace mohou negativně ovlivnit. V kontextu snahy o co nejlepší klinický výsledek, je komplexní hodnocení morfologie LA možná zásadnější než izolovaný pohled pouze na patologické jevy.

Nepřímému hodnocení proarytmogenního substrátu a vlivu morfologických charakteristik LA se věnovaly dvě práce – analýza morfologie RA a LA u nemocných s prekapilární PH a hodnocení klinického výsledku katetrizační ablace pro FS ve vztahu k morfologii LA.

### **9.2.1 Echokardiografické rozměry levé síně u nemocných s prekapilární plicní hypertenzí komplikované fibrilací síní a síniovými tachykardiemi**

Prezentovaná data hodnotí význam hodnocení morfologie síní ve vztahu k možnému proarytmogennímu substrátu v pravé a levé síni na modelu pacientů s PH.

Arytmogenní substrát pro komplexní ST (včetně FS) nebyl u nemocných s PH doposud plně objasněn. Zvyklým nálezem u nemocných s PH je přítomnost vysokého afterloadu pravé komory vedoucí k její hypertrofii a dilataci následovaná dilatací RA<sup>89</sup>. Dlouhodobá přítomnost PH vede dále k rozvoji jizevnaté tkáně jak v pravé komoře, tak i v RA<sup>90</sup>. Navíc u PH je přítomna dysregulace autonomního nervového systému, která může být dále proarytmogenní<sup>91, 92</sup>.

Koncept výlučně pravosínového proarytmogenního substrátu je možné si představit u pacientů s čistě prekapilární PH. Tedy tam, kde není přítomna postkapilární složka PH a kde existuje předpoklad přítomné zdravé LA. Je-li však přítomna kombinovaná PH s postkapilární složkou, lze očekávat i přítomnost onemocnění levostranných oddílů. Přítomná remodelace levé síně má jednoznačný proarytmogenní potenciál<sup>91, 92</sup>. Proarytmogenní substrát pak může být obdobný pacientům s levostranným srdečním onemocněním<sup>93</sup>.

Ačkoliv do souboru testovaných pacientů byly zahrnuti výlučně pacienti s čistě prekapilární PH, u kterých nebylo dokumentováno levostranné srdečního postižení a bylo možné předpokládat čistě pravostranný proarytmogenní substrát, byly v případě přítomné arytmiie, zachyceny větší rozměry levé síně, levé komory a vyšší tlak v zaklínění. A to ve srovnání s nemocnými bez přítomné poruchy srdečního rytmu. Tato pozorování naznačují, že i přes přítomnost čistě prekapilární PH, se LA rovněž podílí na vývoji FS a komplexních ST.

Jedním z možných vysvětlení je v definici prekapilární PH jako takové a v latenci postkapilární složky. Tato diagnóza je založena na hodnocení čistě klidového tlaku v zaklínění plicnice. Hranice hodnot tlaků v zaklínění je postavena na vyšší než fyziologickou hodnotu. Tedy ve skutečnosti může být čistě prekapilární PH poruchou smíšenou, byť ne tak výrazně



aby bylo dosaženo standardizovaných diagnostických kritérií. Bylo opakovaně prokázáno, že volumová zátěž<sup>94, 95</sup> nebo cvičení je schopné demaskovat skrytou postkapilární složku u značného množství pacientů. Tuto hypotézu by podpořil i fakt, že tradiční rizikové faktory FS jako diabetes a arteriální hypertenze byly identifikovány jako nezávislé faktory rozvoje FS a ST i u pacientů s prekapilární PH.

V kontrastu s prvním vysvětlením, přítomnost známek remodelace LA u nemocných s FS nebo ST u PH může být dána přítomností vlastních poruch srdečního rytmu<sup>96, 97</sup>. Pokles atriální kontraktility, ztráta atrio-ventrikulární synchronie, rychlá tepová frekvence s poklesem času diastolického plnění levé komory, jsou potenciálními faktory rozvoje elektrické a strukturální remodelace LA<sup>98</sup>.

Nález změn morfologie LA v případě přítomné FS nebo ST může mít i technické vysvětlení. V rámci dilatované RA, která je remodelovaná, dochází k mechanickému útlaku LA díky tlakovým změnám. Vyklenutí mezisíňového septa směrem do LA je zvyklým nálezem obdobným přítomnosti D-shape v případě komor. Změna morfologie LA pak může ovlivňovat měření rozměrů i výpočty objemů síně, jak je uvedeno v předchozí kapitole. Čím více je RA postižená, tím více může působit morfologické změny LA. Postiženější RA může být také více proarytmogenní, a proto pak měření rozdílných objemů LA u pacientů s arytmií může být druhotným jevem.

Nicméně proti čistě technickým vysvětlením fenoménu nárůstu objemů LA u pacientů s prekapilární PH a s přítomnými arytmiemi, hovoří nálezy jednoznačně proarytmogenního substrátu při elektroanatomickém mapování LA. Tyto nálezy svědčí pro participaci obou síní při rozvoji a udržení FS a komplexních ST i přes přítomné primárně pravosíňové postižení.

Význam výsledků zobrazování LA u nemocných s prekapilární PH komplikované FS a ST je v tom, že k ošetření poruch srdečního rytmu katetrizační ablací nemusí být dostatečné pouze ošetření snadno dostupného pravosíňového substrátu.

Prezentovaná data ještě ukazují na rozdíly mezi pacienty s AFL (arytmií typicky vycházející z RA) a FS, která je v běžné populaci považována za poruchu rytmu vycházející z LA. Pacienti s AFL měli významně postiženější pravostranné srdeční oddíly dle hodnocení velikosti RA a pravé komory a funkce pravé komory. Oproti tomu nemocní s FS měli dilatovanější levostranné srdeční oddíly. Lze tedy usuzovat, že neinvazivní hodnocení morfologických parametrů srdečních dutin je schopné identifikovat rizikovou populaci pacientů, u které lze očekávat rozvoj různých poruch srdečního rytmu.

### **9.2.2 Predikce výsledku katetrizační ablace FS dle neinvazivně hodnocené morfologie levé síně mimo objem síně**

Studie hodnotí výsledky jednoletého a tříletého sledování u pacientů po první katetrizační ablaci pro FS ve vztahu k morfologii LA. Ve sledované skupině pacientů bylo procento recidiv arytmií srovnatelné s obdobnými soubory pacientů v jiných studiích<sup>52, 99, 100, 101</sup>. Z předchozích dat je známo, že opakování katetrizační ablace a přidání antiarytmické léčby vede k viditelnému zvýšení šance na přítomnost trvalého SR<sup>36, 102, 103</sup>. V našem souboru dat nebyl testován vliv antiarytmické léčby ani reablačních procedur.

Jedním ze základních bodů k diskuzi, pokud hodnotíme efekt výkonů, je jejich různorodost. Část pacientů byla léčena prostou izolací plicních žil, jednalo se o pacienty s paroxysmální formou FS, ale i o některé pacienty s perzistentními formami FS. U většiny nemocných s pokročilejšími formami FS byla ablační strategie extendovaná o ablaci dalšího potenciálního proarytmogenního substrátu. Tato extenze zahrnovala jednak ablaci frakcionovaných potenciálů a jednak vytváření přídatných linií. Heterogenita provedeného výkonu se tedy týká skupiny pacientů pouze s perzistentní FS. Dle interní analýzy procedurálních dat na našem pracovišti nepřinesla extenze výkonu prokazatelně lepší výsledek katetrizační ablace perzistentní FS (nepublikovaná data). Tato zkušenost je v souladu s publikovanými výsledky jiných souborů, kde provedení extenze výkonu nevedlo jednoznačně

k zvýšení šance na příznivý klinický outcome<sup>100</sup>. Dokonce některé postupy jej mohou zhoršovat<sup>100</sup>. V kontextu těchto dat se domníváme, že výsledky primární katetrizační ablace u FS v našem souboru nejsou zásadně ovlivněny odlišnou strategií výkonů.

Na rozdíl od zásadní absence vlivu strategie výkonu bylo zjištěno, že typ FS (paroxysmální vs. neparoxysmální), konkomitantní strukturální srdeční onemocnění, arteriální hypertenze a dyslipidémie jsou jednoznačné klinické prediktory výsledku katetrizační ablace FS<sup>52, 53</sup>. Řada studií dále ukázala, že objem LA je nezávislý prediktor výsledku katetrizační ablace<sup>47, 104-107</sup>. Existují však data, která zpochybňují vliv velikosti LA a typu FS na klinický výsledek katetrizační ablace pro FS<sup>108</sup>.

V prezentovaném souboru pacientů nebyl objem LA identifikován jako prediktor klinického výsledku katetrizační ablace, nicméně jako ukazatele předurčující výsledek katetrizační ablace byly nalezeny některé anatomické parametry LA, zejména morfologie plicních žil. Již v minulosti bylo zjištěno, že přítomnost společného ústí, absence akcesorních žil a délka společné hrany levostranných žil<sup>109</sup>, velikost horních plicních žil<sup>110</sup>, se ukázaly asociované s prognózou pacientů. Námi publikovaná data potvrzují význam velikosti ostia levé horní plicní žíly jako prediktoru klinického výsledku ablace FS. Jako nový ukazatel byl pak identifikován úhel mezi interatriálním septem a pravou horní plicní žílou. Význam tohoto parametru je následující: pravděpodobně ostřejší úhel mezi septem a odstupem plicní žíly může být odpovědný za horší kontakt ablačního katétru v ablované oblasti. Nižší kontakt pak vede k méně důsledné lézi a zvyšuje šanci na vznik recidivy arytmie<sup>111, 112</sup>. Vliv anatomie plicních žil je významnější na prognózu nemocných u paroxysmální, nikoliv perzistentní FS. Tento rozdílný vliv koresponduje s patofyziologickým předpokladem, že za rozvoj paroxysmální FS jsou odpovědné spouštěče lokalizované v plicních žilách a izolace plicních žil je považována za základní krok výkonu<sup>13, 99</sup>. U pokročilejších forem FS je přítomna vyšší pravděpodobnost přítomnosti i mimožilního substrátu, a proto i vliv izolace plicních žil může být nižší<sup>13, 99</sup>.

Dalšími hraničně významnými markery úspěšnosti katetrizační ablace pro paroxysmální FS byly tloušťka stropu LS a karina mezi levou horní a levou dolní plicní žilou, tedy opět parametry, které mohou souviset s šancí na dosažení dostatečně komplexní léze při katetrizační ablaci. Je zcela logické, že důkladnost lézí při katetrizační ablaci bude záviset i na charakteru ablované tkáně. Vyrůstající tloušťka tkáně v místě aplikací RF energie musí negativně ovlivnit výsledek výkonu.

## 10 Závěr a limitace

**Závěry první části práce:** využití neinvazivních metod pro hodnocení velikosti objemů levé síně

Byly identifikovány rozdíly mezi objemy levé síně stanovenými různými metodami u nemocných s fibrilací síní, kteří podstoupili katetrizační ablaci fibrilace síní. Objemy síně získané různými neinvazivními modalitami se liší jednak polohou hodnot, ale též variabilitou hodnot.

Hypotéza pro primární cíl potvrzena: Existuje rozdíl mezi objemy levé síně, které jsou stanoveny různými neinvazivními a invazivními metodami.

Stanovené velikosti objemů levých síní různými metodami mohou vést k významnému nadhodnocení i podhodnocení s relativní chybou v řádu desítek procent. Výraznější podhodnocení velikosti levé síně při echokardiografickém hodnocení je přítomno u starších mužů, s dilatovanou LA, perzistentní FS a přítomným strukturálním srdečním onemocněním. Přesnost echokardiografického stanovení velikosti síně je závislá na dilataci levé síně (provázené zároveň kulovitou remodelací síně). Výrazné rozdíly ve stanovených objemech mohou být i mezi CT a 3D elektroanatomickým mapováním - nezávislým parametrem zvyšujícím velikost chyby je přítomnost fibrilace síní při CT vyšetření.

Hypotéza pro sekundární cíle potvrzena: Rozdíly mezi měřenými objemy neinvazivními a invazivními metodami jsou ovlivněny klinickými faktory a morfologickými znaky levé síně.

**Závěry druhé části práce:** predikce fibrotizace stěn síní u nemocných s fibrilací síní

Neinvazivně hodnocené rozměry levé síně i u nemocných s typickým pravosíňovým postižením ukazují na další suspektní proarytmogenní substrát v levé síni. Neinvazivně hodnocený rozměr levé síně ve spojení s některými klinickými faktory je nezávislým ukazatelem přítomnosti suspektní levosíňové poruchy srdečního rytmu. Praktickým výstupem je pak nutnost ošetření obou síní při katetrizační ablaci pro fibrilaci síní. Prvotní zkušenosti, vyplývající z elektroanatomického mapování, podporují existenci proarytmogenního substrátu v levé síni i mezi pacienty s pravostranným postižením – prekapilární plicní hypertenzí.

Hypotéza potvrzena: Neinvazivně hodnocené morfologické a klinické parametry mohou predikovat přítomnost proarytmogenního substrátu v levé síni.

Anatomické vlastnosti plicních žil hodnocené CT ve spojení s klinickými faktory predikují úspěšnost katetrizační ablace fibrilace síní. Hypotéza potvrzena: Morfologické parametry levé síně predikují úspěšnost katetrizační ablace fibrilace síní.

## Limitace

1. Retrospektivní forma dat. Nicméně prezentované výsledky se zabývaly převážně sběrem jednoznačně definovaných a rutinně sledovaných klinických parametrů u populací nemocných, které jsou systematicky sledovány v pravidelných intervalech.
2. Data z CT vyšetření byla dostupná jen u části populace. Jak již bylo dříve zmíněno, dostupnost CT dat závisela na logistických problémech a archivaci dat, nikoliv na klinické indikaci. Nepředpokládáme tedy významné ovlivnění výsledků selekcí „komplikovanějších“ pacientů.
3. Práce hodnotící objemy síní mají limitaci v časovém rozestupu mezi jednotlivými vyšetřeními, které mohly být i vícedenní. Nepředpokládáme však významné ovlivnění v klíčových parametrech.
4. Práce hodnotící objemy ve vztahu k CT obsahuje metodologickou limitaci v rozdílné fázi srdečního cyklu, kdy je CT, echokardiografie a elektroanatomické mapování hodnoceno. CT a elektroanatomické mapování hodnotí data ve fázi pozdní diastoly. Echokardiografie pak ve fázi pozdní systoly komor. Jelikož rozdílné nejsou jen průměrné hodnoty objemů, ale je přítomna i rozdílná distribuce chyb měření, není možné vysvětlit vzniklé změny pouze rozdílnou fází srdečního cyklu.
5. Výsledky publikací nelze aproximovat na všechny pacienty s FS, zejména pacienty s tzv. valvulární FS, kteří ani do jedné ze studií nebyli zahrnuti.
6. Významnou limitací práce hodnotící efekt katetrizační ablace ve vztahu k morfologii síní je, že jen dvě třetiny pacientů měly dokončeno kompletní tříleté sledování.
7. Jako limitaci je nutné uvést, že analýza efektu výkonů nezahrnula opakované ablační výkony, při kterých by výsledek katetrizačních ablací byl jistě modifikován. Dále, u některých pacientů byla provedena aditivní ablace proarytmogenního substrátu nad rámec standardní izolace plicních žil.

## 11 Použitá literatura

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ and McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY and Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27:949-53.
3. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS and Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292:2471-7.
4. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G and Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11:423-34.
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ and European Heart Survey I. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2005;26:2422-34.
6. Savelieva I and Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2000;4:369-82.
7. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P and Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31:2369-429.
8. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A and Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2007;28:2803-17.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ and McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113:359-64.
10. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P and Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 2008;29:2125-32.
11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV and Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2003;349:1019-26.



12. Friberg L, Hammar N and Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2010;31:967-75.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37:2893-2962.
14. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P and Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339:659-66.
15. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ and Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724-30.
16. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P and Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011;91:265-325.
17. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA and Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94:1600-6.
18. Fareh S, Villemaine C and Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98:2202-9.
19. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE and Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3:231-9.
20. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC, Jr. and Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2008;359:158-65.
21. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M and Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-6.
22. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S and Clementy J. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2000;86:9K-19K.
23. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S and Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2619-28.
24. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr. and Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-60.
25. Fiala M, Wichterle D, Chovancik J, Bulkova V, Wojnarova D, Nevralova R and Januska J. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33:541-8.

26. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Jonsson A, O'Neill MD, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J and Jais P. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006;113:616-25.
27. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT and Chen PS. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:1503-5.
28. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J and Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16:1125-37.
29. Fiala M, Chovancik J, Wojnarova D, Bulkova V, Szymeczek H, Nevralova R, Neuwirth R, Jiravsky O, Sknouril L, Dorda M, Januska J and Branny M. Results of complex left atrial ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2008;23:189-98.
30. Oral H, Chugh A, Good E, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Gadeela N, Sankaran S, Kfahagi A, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F and Morady F. Randomized evaluation of right atrial ablation after left atrial ablation of complex fractionated atrial electrograms for long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1:6-13.
31. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K, Servatius H, Aydin MA, Meinertz T and Willems S. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:160-9.
32. Rostock T, Steven D, Hoffmann B, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, Mullerleile K, Ventura R, Wegscheider K, Meinertz T and Willems S. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1:344-53.
33. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A and Investigators R-. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311:692-700.
34. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A and Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama*. 2005;293:2634-40.
35. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA and ThermoCool AFTI. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303:333-40.
36. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M and Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *European heart journal*. 2006;27:216-21.
37. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F and Santinelli V. A randomized trial

- of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:2340-7.
38. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V and Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2006;354:934-41.
  39. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J and Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-505.
  40. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ and Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2:349-61.
  41. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F and Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:32-8.
  42. Bulkova V, Fiala M, Havranek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J and Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc*. 2014;3.
  43. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J and Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16:1138-47.
  44. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I and Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *European heart journal*. 2007;28:836-41.
  45. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C and Xu Y. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14:638-45.
  46. Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN, Song WH, Lim DS, Kim YH and Shim WJ. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:697-702.
  47. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, Morgado FB, Adragao P and Silva A. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11:1289-94.
  48. Tang RB, Yan XL, Dong JZ, Kalifa J, Long DY, Yu RH, Bai R, Kang JP, Wu JH, Sang CH, Ning M, Jiang CX, Salim M and Ma CS. Predictors of recurrence after a repeat ablation procedure for paroxysmal atrial fibrillation: role of left atrial enlargement. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac*

*electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16:1569-74.

49. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, Shah S, Johnson AC, Hall B, Shah A, Hundley WG, Daubert JP and Fitzgerald D. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2010;105:1317-26.

50. Berkowitsch A, Kuniss M, Greiss H, Wojcik M, Zaltsberg S, Lehinant S, Erkapic D, Pajitnev D, Pitschner HF, Hamm CW and Neumann T. Impact of impaired renal function and metabolic syndrome on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a long term follow-up. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35:532-43.

51. Wojcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M and Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J*. 2013;77:2271-9.

52. Haegeli LM and Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *European heart journal*. 2014;35:2454-9.

53. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M and Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:160-6.

54. Bisbal F, Guiu E, Cabanas P, Calvo N, Berruezo A, Tolosana JM, Arbelo E, Vidal B, de Caralt TM, Sitges M, Brugada J and Mont L. Reversal of spherical remodelling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16:840-7.

55. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, Ortiz-Perez J, de Caralt TM, Tolosana JM, Borrás R, Sitges M, Brugada J and Mont L. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013;24:752-9.

56. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task F, American Society of E, American Heart A, American Society of Nuclear C, Heart Failure Society of A, Heart Rhythm S, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Critical Care M, Society of Cardiovascular Computed T, Society for Cardiovascular Magnetic R, Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP and Weiner RB.

ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1126-66.

57. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing G, American Society of Echocardiography's G, Standards C and European Association of E. Recommendations for

- chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18:1440-63.
58. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS and Seward JB. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1018-23.
59. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, Melandri F and Modena MG. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12:214-21.
60. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR and Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1036-43.
61. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB and Tsang TS. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *The American journal of cardiology*. 2006;98:1185-8.
62. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R and Jackman WM. Rapid high resolution electroanatomical mapping: evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5:417-24.
63. Jamil-Copley S, Linton N, Koa-Wing M, Kojodjojo P, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett Z, Wright I, Davies W, Peters N, Francis DP and Kanagaratnam P. Application of ripple mapping with an electroanatomic mapping system for diagnosis of atrial tachycardias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013;24:1361-9.
64. Linton NW, Koa-Wing M, Francis DP, Kojodjojo P, Lim PB, Salukhe TV, Whinnett Z, Davies DW, Peters NS, O'Neill MD and Kanagaratnam P. Cardiac ripple mapping: a novel three-dimensional visualization method for use with electroanatomic mapping of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2009;6:1754-62.
65. Verma A, Novak P, Macle L, Whaley B, Beardsall M, Wulffhart Z and Khaykin Y. A prospective, multicenter evaluation of ablating complex fractionated electrograms (CFEs) during atrial fibrillation (AF) identified by an automated mapping algorithm: acute effects on AF and efficacy as an adjuvant strategy. *Heart Rhythm*. 2008;5:198-205.
66. Sommer P, Rolf S, Piorkowski C, Gaspar T, Huo Y, Piedra C, Richter S, Bollmann A, Arya A and Hindricks G. Nonfluoroscopic catheter visualization in atrial fibrillation ablation: experience from 375 consecutive procedures. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7:869-74.
67. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, Jais P, Hindricks G, Peichl P, Yulzari A, Lambert H, Neuzil P, Natale A and Kuck KH. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm*. 2012;9:1789-95.
68. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB and Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *The American journal of cardiology*. 1999;84:829-32.

69. Badano LP, Pezzutto N, Marinigh R, Cinello M, Nucifora G, Pavoni D, Gianfagna P and Fioretti PM. How many patients would be misclassified using M-mode and two-dimensional estimates of left atrial size instead of left atrial volume? A three-dimensional echocardiographic study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:476-84.
70. Hof I, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Chilukuri K, Dalal D, Abraham T, Lima J and Calkins H. Correlation of left atrial diameter by echocardiography and left atrial volume by computed tomography. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20:159-63.
71. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ and Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging*. 1999;15:397-410.
72. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, Acker M, Stark CA, Stanford W, Burns TL, Marcus ML and Kerber RE. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *The American journal of cardiology*. 1995;75:754-7.
73. Patel VV, Ren JF, Jeffery ME, Plappert TJ, St John Sutton MG and Marchlinski FE. Comparison of left atrial volume assessed by magnetic endocardial catheter mapping versus transthoracic echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2003;91:351-4.
74. Muller H, Burri H, Gentil P, Lerch R and Shah D. Measurement of left atrial volume in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: comparison of angiography and electro-anatomic (CARTO) mapping with real-time three-dimensional echocardiography. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12:792-7.
75. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P and Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama*. 2014;311:498-506.
76. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Hutchinson M, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Brachmann J and Marrouche NF. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26:473-80.
77. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB and Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:75.
78. Cerny V, Kuchynka P, Marek J, Lambert L, Masek M, Palecek T, Ambroz D, Linhart A and Danes J. Utility of cardiac CT for evaluating delayed contrast enhancement in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2017;42:776-780.
79. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

*Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39 e14.

80. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, Franke A, Weinert L, Niel J, Steringer-Mascherbauer R, Freed BH, Sugeng L and Lang RM. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:769-77.
81. Cozma D, Popescu BA, Lighezan D, Lucian P, Mornos C, Ginghina C and Dragulescu SI. Left atrial remodeling: assessment of size and shape to detect vulnerability to atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30 Suppl 1:S147-50.
82. Tsao HM, Yu WC, Cheng HC, Wu MH, Tai CT, Lin WS, Ding YA, Chang MS and Chen SA. Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12:809-13.
83. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Toyoshima Y, Ito N, Mizuno H, Shimada Y, Fujii K, Nanto S and Komuro I. The significance of the shape of the left atrial roof as a novel index for determining the electrophysiological and structural characteristics in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:803-8.
84. Nedios S, Koutalas E, Kosiuk J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G and Bollmann A. Impact of asymmetrical dilatation of the left atrium on the long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;184:315-7.
85. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, Goodge LJ, Clark AL and Cleland JG. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2003;4:36-42.
86. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK and Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:65.
87. Piorkowski C, Hindricks G, Schreiber D, Tanner H, Weise W, Koch A, Gerds-Li JH and Kottkamp H. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the "true anatomy" on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:317-27.
88. Ejima K, Shoda M, Yagishita D, Futagawa K, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Nakajima T, Ohmori H and Hagiwara N. Image integration of three-dimensional cone-beam computed tomography angiogram into electroanatomical mapping system to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12:45-51.
89. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM and Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:25S-32S.
90. Medi C, Kalman JM, Ling LH, Teh AW, Lee G, Lee G, Spence SJ, Kaye DM and Kistler PM. Atrial Electrical and Structural Remodeling Associated with Longstanding Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Hypertrophy in Humans. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23:614-620.

91. Folino AF, Bobbo F, Schiraldi C, Tona F, Romano S, Buja G and Bellotto F. Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181:321-8.
92. Schrier RW and Bansal S. Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1232-7.
93. Rottlaender D, Motloch LJ, Schmidt D, Reda S, Larbig R, Wolny M, Dumitrescu D, Rosenkranz S, Erdmann E and Hoppe UC. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7:e33902.
94. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS and Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-95.
95. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Correra A, Di Marco GM, Iacono AM, Barracano R, D'Andrea A, Rea G, Sarubbi B, Russo MG and Naeije R. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151:119-126.
96. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M and Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96:3157-63.
97. Spach MS and Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1994;5:182-209.
98. Waligora M, Tyrka A, Miszański-Jamka T, Urbanczyk-Zawadzka M, Podolec P and Kopec G. Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung*. 2018;47:237-242.
99. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM and Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14:528-606.
100. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P and Investigators SAI. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015;372:1812-22.
101. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG and Khaykin Y. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *European heart journal*. 2010;31:1344-56.
102. Wharton JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: should it be first-line therapy? *Am Heart J*. 2007;153:74-80.
103. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F and Morady F. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115:2606-12.



104. Helms AS, West JJ, Patel A, Lipinski MJ, Mangrum JM, Mounsey JP, Dimarco JP and Ferguson JD. Relation of left atrial volume from three-dimensional computed tomography to atrial fibrillation recurrence following ablation. *The American journal of cardiology*. 2009;103:989-93.
105. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ and Hall B. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33:532-40.
106. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, Santos KR, Cavaco D, Parreira L, Morgado F and Adragao P. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015;184:56-61.
107. den Uijl DW, Tops LF, Delgado V, Schuijff JD, Kroft LJ, de Roos A, Boersma E, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ and Bax JJ. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2011;107:243-9.
108. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E and Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19:621-6.
109. McLellan AJ, Ling LH, Ruggiero D, Wong MC, Walters TE, Nisbet A, Shetty AK, Azzopardi S, Taylor AJ, Morton JB, Kalman JM and Kistler PM. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:549-56.
110. Wei W, Ge JB, Zou Y, Lin L, Cai Y, Liu XB and Zhu WQ. Anatomical characteristics of pulmonary veins for the prediction of postoperative recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2014;9:e93817.
111. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A and Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-77.
112. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ, Gomes S, Saeed Y, Bonnett LJ, Waktare JEP, Todd DM, Hall MCS, Snowdon RL, Modi S and Gupta D. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19:775-783.

## 12 Seznam příloh

1. Fingrova Z, Marek J, Havranek S, Lambert L, Kuchynka P, Linhart A. 3D electroanatomical mapping is less sensitive to atrial remodeling in estimation of true left atrial volume than echocardiography. *BMC Med Imaging*. 2018; 18:32.
2. Havranek S, Fiala M, Bulava A, Sknouril L, Dorda M, Bulkova V, Fingrova Z, Souckova L, Palecek T, Simek J, Linhart A, Wichterle D. Multivariate analysis of correspondence between left atrial volumes assessed by echocardiography and 3-dimensional electroanatomic mapping in patients with atrial fibrillation. *PLOS One*. 2016;29;11(3):e0152553.
3. Škňouřil L, Havránek Š, Bulková V, Dorda M, Paleček T, Šimek J, Fingrová Z, Linhart A, Januška J, Wichterle D, Fiala M. Disparity between two-dimensional echocardiographic and electroanatomic left and right atrial volumes in patients undergoing catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2017; 66:241-249.
4. Fingrova Z, Havranek S, Ambroz D, Jansa P, Linhart A. Left atrial substrate plays significant role in development of complex atrial tachycardia in patients with precapillary pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jun 28;19(1):157.
5. Lambert L, Marek J, Fingrova Z, Havranek S, Kuchynka P, Cerny V, Simek J, Burgetova A. The predictive value of cardiac morphology for long-term outcome of patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018; 12:418-425.